

KLINISCHE UND MORPHOLOGISCHE
UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
INTRAHEPATISCHE CHOLESTASE
BEI DER AKUTEN IKTERISCHEN VIRUSHEPATITIS

Christian J. Spaleck

1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553803_0028

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Schwegk

KLINISCHE UND MORPHOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
INTRAHEPATISCHE CHOLESTASE BEI DER AKUTEN IKTERISCHEN VIRUSHEPATITIS

Inaugural- Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Höheren Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christian J. Spaleck

aus
München

1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv.Doiz.Dr. J. Eisenburg
Mitberichterstatter:	Prof.Dr. H. Schwiegk
Dekan:	Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 13. Juni 1972

Herrn Priv.Doiz.Dr. J. Eisenburg danke ich für die Überlassung des Themas, sein großes Interesse am Fortgang der Untersuchung und zahlreiche Anregungen und Unterstützungen, mit denen er die vorliegende Arbeit förderte.

Herrn Priv.Doiz.Dr. P. Meister, Pathologisches Institut der Universität München, danke ich für die mühevollen Erhebung der, in der Arbeit vorgelegten histologischen Befunde und die Förderung der Arbeit durch wertvolle Information und Diskussion.

Herrn Dr. A. Christoforis, ehem. I. Medizinische Klinik der Universität München, bin ich für zahlreiche Ratschläge und kollegiale Unterstützung verbunden.

Herrn Direktor Dipl.math. K. Gronenberg, Isar Lebensversicherung A.G. München, danke ich für die großzügige Unterstützung, die für die Auswertung der Arbeit den Einsatz der Datenverarbeitung ermöglichte.

Herr Dr.ing. U. Appel, Nachrichtentechnisches Institut der Technischen Universität München, hat durch Erstellung des Rechenprogrammes den Fortschritt der Arbeit wesentlich beschleunigt. Auch ihm sei an dieser Stelle herzlich gedankt.

Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Inzidenzrate Cholelithen bei der operativen cholelithen Entfernung

Einleitung und Zielsetzung

Seite

1.	<u>Einleitung</u> 10	10
1.1.	<u>Wirkmechanismus</u> 11	11
1.2.	<u>Faktoren der Cholelithogenese bei der operativen Entfernung</u> 12	12
2.	<u>Methodik</u> 14	14
2.1.	<u>Material</u> 16	16
2.2.	<u>Methodik</u> 17	17
2.3.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 18	18
2.4.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 19	19
2.5.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 20	20
2.6.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 21	21
2.7.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 22	22
2.8.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 23	23
2.9.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 24	24
2.10.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 25	25
2.11.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 26	26
2.12.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 27	27
2.13.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 28	28
2.14.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 29	29
2.15.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 30	30
2.16.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 31	31
2.17.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 32	32
2.18.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 33	33
2.19.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 34	34
2.20.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 35	35
2.21.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 36	36
2.22.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 37	37
2.23.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 38	38
2.24.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 39	39
2.25.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 40	40
2.26.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 41	41
2.27.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 42	42
2.28.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 43	43
2.29.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 44	44
2.30.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 45	45
2.31.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 46	46
2.32.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 47	47
2.33.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 48	48
2.34.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 49	49
2.35.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 50	50
2.36.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 51	51
2.37.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 52	52
2.38.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 53	53
2.39.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 54	54
2.40.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 55	55
2.41.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 56	56
2.42.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 57	57
2.43.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 58	58
2.44.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 59	59
2.45.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 60	60
2.46.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 61	61
2.47.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 62	62
2.48.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 63	63
2.49.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 64	64
2.50.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 65	65
2.51.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 66	66
2.52.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 67	67
2.53.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 68	68
2.54.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 69	69
2.55.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 70	70
2.56.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 71	71
2.57.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 72	72
2.58.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 73	73
2.59.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 74	74
2.60.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 75	75
2.61.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 76	76
2.62.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 77	77
2.63.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 78	78
2.64.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 79	79
2.65.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 80	80
2.66.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 81	81
2.67.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 82	82
2.68.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 83	83
2.69.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 84	84
2.70.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 85	85
2.71.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 86	86
2.72.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 87	87
2.73.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 88	88
2.74.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 89	89
2.75.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 90	90
2.76.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 91	91
2.77.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 92	92
2.78.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 93	93
2.79.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 94	94
2.80.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 95	95
2.81.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 96	96
2.82.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 97	97
2.83.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 98	98
2.84.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 99	99
2.85.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 100	100
2.86.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 101	101
2.87.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 102	102
2.88.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 103	103
2.89.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 104	104
2.90.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 105	105
2.91.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 106	106
2.92.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 107	107
2.93.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 108	108
2.94.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 109	109
2.95.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 110	110
2.96.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 111	111
2.97.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 112	112
2.98.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 113	113
2.99.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 114	114
2.100.	<u>Statistische Untersuchungsmethoden</u> 115	115

MEINEN ELTERN

Klinische und morphologische Untersuchungen über die intrahepatische
Cholestase bei der akuten ikterischen Virushepatitis

Gliederung und Inhaltsverzeichnis	Seite
1. <u>Einleitung</u>	13
1.1. Vorwort.....	13
1.2. Problem der Cholestase bei der akuten Virushepatitis..	14
2. <u>Literatur</u>	14
2.1. Geschichtlicher Überblick: Beschreibungen des intra- hepatischen Verschlusssyndromes.....	14
2.2. Definition: Cholestase.....	17
2.3. Definition: Intrahepatische Cholestase (IHC).....	18
2.4. Definition: Akute Virushepatitis (VH).....	19
2.5. Definition: Cholestatische Hepatitis (CH).....	20
2.6. Stellung der cholestatischen Hepatitis innerhalb der cholestatischen Hepatopathien.....	25
2.6.1. Primäre Hepatopathien:	
Cholestatische Hepatitiden.....	25
Cholestatische Hepatosen.....	26
2.6.2. Sekundäre Hepatopathien.....	26
2.7. Pathophysiologie der intrahepatischen Cholestase.....	26
2.7.1. Mechanische Hypothesen.....	26
2.7.2. Funktionelle Hypothesen.....	28
2.7.3. Hypothesen über den Mechanismus der Regurgitation.....	29
2.7.4. Hepatocelluläre und metabolische Hypothesen.....	30
2.7.5. Hypothese der allergischen Genese.....	32
2.7.6. Hypothesen über die Ikterogenese der akuten Virus- hepatitis.....	32
2.8. Ätiologie der cholestatischen Hepatitis.....	33
2.8.1. Epidemiologische Faktoren, Virusstamm.....	33
2.8.2. SH- Virus.....	33

	Seite
2.8.3. Alter.....	34
2.8.4. Geschlecht.....	34
2.8.5. Gravidität.....	34
2.9. Häufigkeit der cholestatischen Hepatitis.....	35
2.9.1. im Vergleich zu den Fällen ikterischer Virushepatitis..	35
2.9.2. im Vergleich zu anderen Formen der intrahepatischen Cholestase.....	36
2.10. Verlauf und Prognose der cholestatischen Hepatitis....	36
2.10.1. Frühprognose.....	36
2.10.2. Klinischer Verlauf.....	36
2.10.3. Spätprognose.....	38
2.10.4. Prognose der Virushepatitis.....	39
2.11. Diagnose der cholestatischen Hepatitis.....	40
2.11.1. Klinisch.....	40
2.11.2. Biochemie, Enzymdiagnostik.....	40
2.11.3. Histologie.....	42
2.12. Differentialdiagnose.....	43
2.12.1. Cholestatische Hepatitiden.....	43
2.12.2. Cholestatische Hepatosen.....	44
2.12.3. Extrahepatischer Verschluß (EHV).....	44
2.13. Therapie der cholestatischen Hepatitis.....	49
3. <u>Eigene Untersuchungen und Diskussion</u>	
3.1. Material der Untersuchungen.....	51
3.1.1. Patientengut.....	51
3.1.2. Untersuchungszeitraum.....	51
3.1.3. Auswahlkriterien der Patienten.....	51
3.1.4. Quellen klinischer und Labordaten.....	51
3.1.5. Quellen histologischer Daten.....	52
3.2. Methodik der Untersuchungen.....	52
3.2.1. Klinische und biochemische Kriterien für die Auswahl...	52
3.2.2. Klassifizierung der histologischen Cholestasever- änderungen.....	53

	Seite
3.2.3. Abgrenzung 4 verschiedener Verlaufsformen der ikterischen Hepatitis nach Dauer und Intensität der Cholestasemanifestation.....	53
3.3. Speicherung und Verarbeitung der Daten.....	54
3.3.1. Modus der Übertragung von Daten in Zahlenkombinationen zur Erfassung auf Lochkarten.....	54
3.3.2. Verarbeitung und Auswertung der gespeicherten Daten....	54
3.4. Ergebnisse und Diskussion der eigenen Untersuchungen...	58
3.4.1. Statistischer Überblick über Verlaufsformen und Zahl der akuten Hepatitiserkrankungen, Häufigkeit der Cholestase	58
3.4.2. Untersuchungen über die Bedeutung des Geschlechtes bei der cholestatischen Verlaufsform.....	61
3.4.3. Untersuchung über den Einfluß des Alters auf den Verlauf der akuten VH.....	61
3.4.4. Die Familienanamnese von Patienten mit Cholestasemanifestation.....	62
3.4.5. Untersuchungen über den Infektionsmodus bzw. epidemiologischen Typus, Inkubationszeit.....	62
3.4.6. Dauer der anikterischen Phase bei cholestatischer Verlaufsform.....	69
3.4.7. Untersuchungen über die Häufigkeit von Hepatitispro-dromi.....	69
3.4.8. Klinische Befunde bei der cholestatischen Verlaufsform.	71
3.4.9. Die Frühprognose der cholestatisch verlaufenden VH.....	71
3.4.10. Komplikationen des klinischen Verlaufes.....	75
3.4.11. Untersuchung über die Häufigkeit vorbestehender Leberschäden.....	75
3.4.12. Frühletalität der cholestatischen Verlaufsform.....	76
3.4.13. Letalität und Prognose der cholestatischen Verlaufsform nach fehlindizierter Operation.....	76
3.4.14. Spätprognose der cholestatisch verlaufenden Hepatitis..	79

3.4.15.	Einfluß der Lebertorschädigung auf die Prognose.....	80
3.4.16.	Einfluß hepatischer Risikofaktoren auf die Prognose....	81
3.4.17.	Kortikosteroidtherapie.....	81
3.4.18.	Untersuchungen über den Urinbefund.....	83
3.4.19.	Untersuchungen über das Verhalten des Blutbildes.....	86
3.4.20.	Bilirubin im Serum bei ikterischer VH mit und ohne Cholestase.....	87
3.4.21.	Korrelation von Serumbilirubin zur histologischen Cholestase.....	88
3.4.22.	Das Verhalten des Thymols.....	90
3.4.23.	Untersuchung über die Normalisierung wichtiger Labor- parameter.....	90
3.4.24.	Verhalten des Serumcholesterins.....	92
3.4.25.	Verhalten des Serumeisen.....	92
3.4.26.	Untersuchung über Veränderungen der Serumeiweiß- fraktionen und des Gesamteiweiß.....	92
3.4.27.	Der Prothrombinindex bei cholestatisch verlaufender Hepatitis.....	95
3.4.28.	Untersuchung über die Veränderungen der Serumcholin- esterase.....	95
3.4.29.	Das Verhalten der alkalischen Phosphatase.....	95
3.4.30.	Das Verhalten der Transaminasenaktivitäten.....	96
3.4.31.	Korrelation der SGOT-Aktivität zum Ausmaß histologi- scher Nekrosezeichen.....	98
3.4.32.	Untersuchung über die Häufigkeit histologischer IHC....	98
3.4.33.	Schweregrade histologischer Cholestase.....	101
3.4.34.	Untersuchungen über den Manifestationszeitpunkt histologischer Cholestasezeichen.....	103
3.4.35.	Untersuchung über den Zeitpunkt der cholestatischen Maximalveränderungen in der Histologie.....	105
3.4.36.	Beobachtungen besonderer Verlaufsformen (rezidivierende Cholestase).....	106

	Seite
3.4.37. Dauer histologischer Cholestaseveränderungen.....	107
3.4.38. Untersuchungen über die Hepatitisveränderungen in der histologie der akuten Phase der cholestatisch ver- laufenden Hepatitis.....	108
4. <u>Zusammenfassung</u>	
4.1. Fragestellung.....	113
4.2. Literatur.....	113
4.3. Methode.....	114
4.4. Ergebnisse und Diskussion.....	115
5. Literaturverzeichnis.....	119
6. Lebenslauf.....	135

1.1. Unter Cholestase versteht man ein klinisches Syndrom, bei dem sämtliche Bestandteile der Galle nicht mehr bzw. stark vermindert in den Verdauungskanal gelangen und sich infolgedessen in der Leber, im strömenden Blut, in den Körperflüssigkeiten sowie in den Geweben anhäufen. Das klinische Erscheinungsbild der Cholestase läßt sich durch die Auswirkungen von drei wesentlichen Funktionsstörungen erklären:

1. Den Folgen des fehlenden Galleflusses zum Darm (heller Stuhl, Verminderung oder Fehlen von Urobilinogen im Stuhl und Urin, Verdauungsstörungen mit Fettstühlen, Malabsorptionssymptomen, Hypovitaminose und Hypoprothrombinämie).
2. Von der Anhäufung von Gallebestandteilen im Blut und in den Geweben (Ikterus, generalisierter Pruritus, Hypercholesterinämie).
3. Von den schädigenden anatomischen und funktionellen Auswirkungen und Folgen der Galleanhäufung in den Leberzellen (Pigmentanhäufung in der Leberzelle, Leberzellnekrosen, gestörte Ausscheidung von alkalischer Phosphatase, Bromthalein und Röntgenkontrastmitteln).

Grundsätzlich werden zwei Formen von Cholestase unterschieden: Die intrahepatische und die extrahepatische Cholestase. Jede extrahepatische Cholestase hat folgerichtig auch eine intrahepatische im Gefolge. Die differentialdiagnostische Unterscheidung dieser beiden Formen der Cholestase zählt zu den wichtigen Aufgaben im ärztlichen Berufsalltag, da mit der Diagnose über operatives oder konservatives Vorgehen entschieden wird.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die intrahepatische Cholestase im Gefolge und Zusammenhang mit der akuten Virushepatitis des Menschen. Grundsätzlich können einer intrahepatischen Cholestase zahlreiche unterschiedliche Pathomechanismen zugrunde liegen. Jede innerhepatische Struktur, die in irgendeiner Form an der Konzentration und Ausscheidung der Galle aus der Leberzelle über die ableitenden Gallekanälchen funktionell beteiligt ist, kann bei krankheitsbedingter Funktionseinbuße Mitursache für eine Cholestase werden. Die Prädispositionsstellen für Schädigungen sind der GOLGI-Apparat, die Kanalikuli und die Duktuli.

1.2. Die intrahepatischen Cholestasen (im folgenden IHC abgekürzt) wurden von KALK (66) 1957 als "Ikterus der Zukunft" bezeichnet und POPPER et al. (93) sprechen von ihnen als einem "thorny diagnostic problem". Unter den Ursachen eines Ikterus vom Verschlußtyp ist die IHC heute mit Abstand die wichtigste (94, 99, 159), seine Differentialdiagnose stellt den Kliniker häufig, den Pathologen gelegentlich vor schwerwiegende Entscheidungen.

Die Schädigungen der Leber, die eine IHC verursachen können, wie die akute Vrushepatitis (im folgenden VH abgekürzt)(32, 119, 121) und die Anwendung hepatotoxischer Medikamente (22, 23, 24, 82, 95, 150) werden seit Jahren mit zunehmender Häufigkeit beobachtet. Mit der Bedeutung der akuten VH als einer Ursache der IHC und den sich daraus ergebenden klinischen Problemen befasst sich die vorliegende Arbeit, die auf Anregung von Herrn Priv. Doz. Dr. J. EISENBURG und Herrn Dr. A. CHRISTOFORIS zustand kam.

2.1. VIRCHOW (153) begründete 1865 mit seiner Hypothese vom "katarrhalischen Ikterus" ein für viele Jahrzehnte gültiges Konzept, das für die meisten Fälle eines hepatischen Ikterus eine mechanische Ursache annahm. Zunächst noch unbeachtet, wurden doch bald Zweifel an dieser mechanistischen Auffassung laut: 1890 postulierte FLINDT (42) eine diffuse Parenchymerkrankung der Leber als Ikterusursache. NAUNYN (88) entwickelte 1918 mit seiner Hypothese von den funktionellen Ausscheidungs- und Transportstörungen für Galle, den sog. "Kapillarcholangien", ein, wenn auch rein spekulatives, so doch heute modern anmutendes Konzept.

EPPINGER (37) konnte als erster die charakteristischen Leberparenchymveränderungen des "Ikterus catarrhalis" bei Kriegsgefallenen nachweisen. 1937 trennte er (38) von der gewöhnlichen, diffusen parenchymatösen Form des "Ikterus catarrhalis" die periocinöse oder cholangitische als eine schwere Verlaufsvariante mit langanhaltendem Ikterus vom Verschlußtyp ab.

HANGER et al. (56) beobachteten erstmals 1940 ähnliche Fälle nach Arsenamin-Behandlung von Syphilitikern.

MANCKE et al. (79) beschrieben 1942 als erste eine "cholangiolitische

Tabelle 1

Charakteristische Befunde bei Cholestase:

(mod. n. SHERLOCK (126))

- A. Klinisch: Ikterus
Pruritus
Achole des Stuhls, Steatorrhoe
Dunkelfärbung des Urin
Fieber (inkonstant)
Oberbauchschmerzen (inkonstant).
- B. Biochemisch: Vermehrung von Gallebestandteilen im Serum:
Konjugiertes Bilirubin
Gallensäuren
Alkalische Phosphatase
Leucinaminopeptidase
Sorbitdehydrogenase
Cholesterin (Cholesterinester erniedrigt)
 α_2 - und β - Globulin erhöht
Urinbefund: Bilirubinurie
Urobilinogen: Aldehydprobe tates Ver-
schlußsyndrom oder uncharakteristisch.
Stuhl: Stercobilinogenausscheidung vermindert.
- C. Anatomisch: Makroskopisch: Leber gering bis mäßig vergrößert,
Farbe olivgrün, Oberfläche glatt, spiegelnd,
Gallenwege gestaut oder unauffällig.
Lichtmikroskopisch: Gallepigment in den Hepatozyten,
KUPFFER- Zellen und bevorzugt in den intralobu-
lären Gallenwegen.
Federige Degeneration des Zytoplasma der Hepato-
zyten.

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Elektronenmikroskopisch: Mikrovilli der Hepato-
zyten im Bereich der Kanalikuli fehlen oder
sind verändert.

Dilatation der Kanalikuli,

Verdichtung des perikanalikulären Ektoplasma

Vakuolisierung des GOLGI- Apparates

Gallespeichernde, perikanalikuläre Vesikel

(entspr. der federigen Degeneration.)

Vermehrung der Lysosomen

Mitochondrien u.U. deformiert.

Form des Ikterus catarrhalis". Als Folge der Virushepatitis wurde der Ikterus vom Verschlußtyp von WATSON et al. (155) erstmals beschrieben. Der Begriff "forme cholestatique" wird von CAROLI et al. (17) 1953 formuliert. Als "intrahepatische Cholestase" beschreibt GROS (55) erstmals Gelbsuchtsfälle mit Verschlußsyndrom bei Virushepatitis, er gebraucht die Bezeichnung "cholestatische Form der Hepatitis" (54). POPPER et al. (93) führen den, ätiologisch unterschiedliche Erkrankungen mit Verschlußsyndrom ohne mechanische Ursache umfassenden Begriff "intrahepatic cholestasis" 1956 auch in die englisch- sprachige Literatur ein.

1957 entwickelt KALK (66), von dem pathologisch- anatomischen Hepatitis- Hepatose- Konzept RÜSSE's (102) ausgehend, die Unterscheidung von Hepatitis mit cholestatischem Einschlag und cholestatischer Hepatose.

2.2. Auf Grund identischer submikroskopischer Befunde und unter der Vorstellung einer, von der Art der auslösenden Noxe unabhängigen und cholestase- spezifischen Hepatozytenschädigung definiert POPPER (97) die Cholestase als einen Zustand, der charakterisiert ist durch das Symptom der Gelbsucht, die Erhöhung des Plasmaspiegels der verschiedenen Gallebestandteile und einer morphologisch nachweisbaren Anhäufung von Gallepigment in den Gallenwegen sowie im Zytoplasma der Hepatozyten und KUPFFER- Zellen.

SHERLOCK (126) schließt sich dieser, Klinik, Biochemie und Morphologie umfassenden Definition an (vgl. Tabelle 1).

ALBOT et al. (2) beschränken dagegen die Verwendung des Begriffes "Cholestase" auf die Galleretention im Blut infolge mechanischer Behinderung des Galleflusses, wobei sie allerdings für alle Formen der IHC eine mechanische Komponente postulieren. JAVITT (60) fasst, wie POPPER und SHERLOCK, die IHC und den extrahepatischen Verschluß (im folgenden EHV abgekürzt) unter dem Oberbegriff Cholestase zusammen.

WILDHIRT (159) möchte den Begriff der Cholestase für den EHV reserviert sehen, da er Cholestase mit 'Stauung' oder 'Abflußbehinderung' der Galle übersetzt. Dem ist entgegenzuhalten, daß 'Stase' besser mit 'Stillstand' übersetzt wird (so auch bei JAVITT (60)),

der Gebrauch des Begriffes "Cholestase" per se also keine mechanische Pathogenese impliziert. DÖLLE et al. (22) heben hervor, daß..."Cholestase als Symptom und nicht als Ursache des Krankheitsprozesses angesehen werden muß".

2.3. Unter der Vielzahl der, mit Cholestase verlaufenden Erkrankungen muß also vom EHV die IHC abgegrenzt werden. POPPER et al. (93) fassten unter dieser Bezeichnung die vielen, ätiologisch unterschiedlichen und teilweise noch unklaren Lebererkrankungen mit kompletter oder inkompletter Stagnation des Galleflusses zusammen, bei denen sich kein Anhalt für das Bestehen eines EHV ergibt. KALK (66) nimmt die, im deutschen medizinischen Sprachgebrauch anerkannte Eingliederung der Cholestase in die Systematik der Lebererkrankungen durch Übernahme des Hepatitis- Hepatose- Prinzips vor, indem er innerhalb der IHC nach morphologischen Gesichtspunkten eine Hepatitis mit cholestatischem Einschlag von der cholestatischen Hepatose unterscheidet.

Trotz der Vorteile der von POPPER oder KALK vorgeschlagenen Terminologien, die einerseits keinerlei pathogenetische oder ätiologische Präjudizierung vornehmen und andererseits den verschiedenen morphologischen Befunden Rechnung tragen, werden der aus der älteren Literatur stammende Begriff "cholangiolitische Hepatitis" (z.B. 35, 36, 16) oder seine Abwandlungen (z.B. 149) auch heute noch verwendet.

Auch die von DUBIN (26) gebrauchte Formulierung "cholestatistische Hepatitis" für die IHC allgemein wird der Vielfalt der morphologischen Erscheinungsformen nicht gerecht und kann zu ätiologischen Fehldeutungen Anlaß geben. HOFFBAUER (57) dagegen unterscheidet eine primäre Cholestase, die der cholestatistischen Hepatose entspricht, von einer sekundären, entsprechend der Hepatitis mit cholestatischem Einschlag nach KALK. Wenig glücklich erscheint auch die Beschreibung von Zuständen mit IHC durch WILDHIRT (159) unter der Bezeichnung "cholestatistischer Ikterus". Hier liegt einerseits ein Pleonasmus vor, da Cholestase heute nicht mehr, wie von RÖSSLE (102) als anatomisch-morphologischer Begriff, sondern auch zur Beschreibung eines klinischen Syndroms, zu dem meist der Ikterus gehört, gebraucht wird.

Andererseits sind Zustände von IHC bekannt, bei denen gerade das klinische Symptom des Ikterus fehlt.

Gelegentlich läßt sich die Diagnose der IHC nur durch den Ausschluß eines EHV durch Laparatomie bzw. Laparoskopie stellen. Dieser Schwierigkeit sowie dem noch mangelhaften Verständnis der Pathogenese trägt folgende Definition (100) Rechnung: "Die IHC stellt einen Zustand dar, bei dem ein mechanische Hindernis durch chirurgische oder radiologische Methoden nicht nachgewiesen werden kann, während biochemisch sowie histologisch und klinisch das Bild eines EHV vorherrscht".

Andere Synonyma für IHC sind: Intrahepatic obstructive jaundice (136), obstructive jaundice with negative findings at operation (13), Gelbsucht mit Verschlusssyndrom aus nichtmechanischer Ursache (82).

2.4. Als eine Ursache der akuten oder chronischen IHC muß immer auch eine Infektion mit dem Virus der Serum- oder epidemischen Hepatitis (SH oder IH) in Betracht gezogen werden.

Als akute Virushepatitis definiert SHERLOCK (125)... "eine Systemerkrankung mit charakteristischen Veränderungen in der Leber, die durch mehr als nur ein Virus hervorgerufen wird. Das Krankheitsbild ist unter verschiedenen Namen bekannt: Infektiöse Hepatitis, Ikterus catarrhalis, epidemische Hepatitis bzw. Gelbsucht, homologe Serumhepatitis, Transfusionshepatitis und Spritzenhepatitis".

Da die Diagnose der VH heute meist nicht nur klinisch und biochemisch, sondern auch histologisch anhand der Biopsie gestellt wird, trägt die von EISENBURG et al. (32) vorgeschlagene Beschreibung den Bedürfnissen der Klinik besser Rechnung: "Die akute VH des Menschen stellt ein definiertes histologisches Substrat dar mit einem zugehörigen klinischen Syndrom. Dieses resultiert in seiner mannigfaltigen Erscheinungsform aus der unterschiedlichen Reaktion des Organismus auf eine Infektion mit einem vorwiegend hepatotropen Agens von Viruscharakter".

SIEDE (127) definiert die VH als... "akute, fieberhafte Allgemeinerkrankung mit Organmanifestation in der Leber. Der Befall der Leberzellen verursacht die charakteristischen Krankheitszeichen".

Von den Virushepatitiden bei infektiöser Mononukleose, Gelbfieber oder Poliomyelitis ist die Hepatitisvirus- Hepatitis (hier VH genannt) epidemiologisch, serologisch, biochemisch sowie morphologisch meist leicht abgrenzbar.

2.5. Inwieweit die akute IHC bei der VH als selbständige nosologische Einheit, als histologische Sonderform, als klinische Verlaufsvariante oder als ein mehr oder weniger konstantes Phänomen anzusehen ist, wird u.a. in der vorliegenden Arbeit untersucht. Die bisher in der Literatur vertretenen Ansichten divergieren stark (s. Tabelle 2).

Die Beurteilung der älteren Literatur - v.a. vor Abgrenzung verschiedener ätiologischer Formen der IHC - im Hinblick auf diese Fragestellung ist problematisch, da hier zweifellos verschiedene Krankheiten mit völlig unterschiedlichem Verlauf und Prognose als Einheit beschrieben wurden (z.B. 38, 21, 136, 155).

Als selbständiges, von der ikterischen Hepatitis unabhängiges Krankheitsbild wird die cholestatische Hepatitis, von den durch Alkohol oder Medikamente hervorgerufenen Formen natürlich abgesehen, heute nicht mehr beschrieben, sondern als eine, durch verschiedenartige Faktoren (s.u.) modifizierte Form der ikterischen Hepatitis.

Die Ansichten der verschiedenen Autoren darüber, welche Hepatitisfälle als cholestatische Verläufe anzusprechen sind, variieren außerordentlich. Es zeigt sich, daß hinsichtlich der diagnostischen Kriterien für die CH keinerlei Übereinstimmung besteht und daß die Ergebnisse klinischer, biochemischer und morphologischer Befundaufnahmen sowie Aussagen über Verlauf und Prognose davon bestimmt werden, ob die Untersucher kasuistisches oder repräsentatives Material vorlegen, ob - dieser Mangel tritt in der älteren Literatur zutage - enzymchemische Methoden zur Hepatitisdiagnostik angewandt wurden, und ob und zu welchem Zeitpunkt die Diagnose der CH bioptisch gestellt wurde.

Ein inhomogenes Untersuchungsmaterial liegt einer Reihe von Arbeiten (21, 38, 136, 155) zugrunde. Andere Autoren berichten über Beobachtungen von Einzelfällen (13, 21, 44, 54, 75, 79, 90, 69, 92).

Tabelle 2

Übersicht über Beschreibungen des Verschlußsyndroms bei (mutmaßlicher) akuter Virushepatitis in der bisherigen Literatur:

Autor:	Jahr:	Fälle:	Bezeichnung:
EPPINGER, H. (38)	1937		Cholangitische, periacinöse Form des Ikterus catarrhalis.
MANCKE, R. (79)	1942	1	Cholangiolitische Form des Ikterus catarrhalis.
AXENFELD, H. et al. (4)	1942	27	Subakutes oder subchronisches Stadium des Ikterus catarrhalis.
DIBLE, J.H. et al. (21)	1943	56	Zonal hepatitis.
STEIGMAN, F. et al. (136)	1943		Intrahepatic obstructive jaundice.
NOEL, R. et al. (90)	1943	1	Cholangiolose thrombosante.
WATSON, C.J. et al. (155)	1946	8	Cholangiolitic hepatitis.
LICHTMAN, S.S. (72)	1949		Chronic cholangiolitic hepatitis.
STEIGMANN, F. et al. (137)	1949	65	Severe interference with bile flow in primary hepatitis.
BJOERNEBOE, M. et al. (13)	1952	5	Obstructive jaundice with negative findings at operation.
CAROLI, J. et al. (21)	1953	2	Forme cholestatique pure des hepatites icterigenes.
THALER, H. (145)	1953		Atypische, protrahierte Verlaufsform.
GALL, E.A. et al. (49)	1955	14	Hepatitis with manifestations simulating bile duct obstruction.
LIPSCHUTZ, E.W. et al. (75)	1955	2	Cholangiolitic hepatitis.
GROS, H. (54)	1955	1	Cholestatische Form der Hepatitis.
POPPER, H. et al. (93)	1956		Intrahepatic cholestasis.
DUBIN, I.N. (26)	1956		Cholestatic hepatitis.
FRANCK, E. et al. (44)	1956	1	Cholestatische Hepatitis.

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Autor:	Jahr:	Fälle:	Bezeichnung:
DOMBROWSKI, H. et al. (25)	1957	22	Virushepatitis mit Verschlußsyndrom.
ELIAKIM, M. et al. (35)	1957	24	Cholangiolitic manifestations in virus hepatitis.
SHALDON, S. et al. (122)	1957	12	Virus hepatitis with features of prolonged bile retention.
KALK, H. (66)	1957		Hepatitis mit cholestatischem Einschlag.
MARTINI, G.A. et al. (82)	1958	11	Gelbsucht mit Verschlußsyndrom aus nichtmechanischer Ursache.
DÖLLE, W. et al. (22)	1959	13	Gelbsucht mit Verschlußsyndrom als Leitsymptom bei Virushepatitis.
DUBIN, I.N. et al. (28)	1960	93	Cholestatic form of viral hepatitis.
KÜHN, H.A. (69)	1960	1	Cholestatische Hepatitis.
ALBOT, G. et al. (1)	1962	6	Episodes cholestatiques au cours des ictères par hépatites virales.
THALER, H. (148)	1962	19	Cholestatisch- cholangiolitischer Typ der Virushepatitis.
PAVEL, I. et al. (92)	1963		Virus- Cholestase.
MAINZER, K. et al. (76)	1964	7	Cholestatische Hepatitis, häufiger und seltener Typ.
BEDNAR, B. et al. (7)	1965		Subakutni virus hepatitis.
TAKAHASHI, T. et al. (141)	1967	5	Cholangiolar derangement syndrome.
GIOANNINI, P. et al. (50)	1967	12	Epatite acuta colostatica.
ENRIQUEZ, L. et al. (36)	1969		Hepatitis cholangiolitica.
EISENBURG, J. et al. (32)	1971	16	Cholestasetyp der ikterischen Form der Virushepatitis, Kurzzeit- und Langzeittyp.

Nur klinisch und biochemisch stellten SEMMLER et al. (121) die Diagnose CH, klinisch, biochemisch und durch Biopsie bzw. Laparoskopie oder exploratorische Laparatomie mit Punktion unter Sicht: 1, 13, 21, 22, 25, 28, 32, 36, 35, 44, 49, 54, 69, 75, 79, 90, 122, 136, 137, 145, 148, 159. Anderen Untersuchern standen nur morphologische Daten zur Verfügung (z.B.28).

THALER (145) definiert die CH als protrahiert verlaufende VH mit langanhaltendem Ikterus, häufig vom Verschlußtyp. Protrahierter Verlauf und Verschlußsyndrom werden auch von anderen Autoren als Hauptkriterien genannt (2, 54, 66, 69, 74, 125, 158). Als Grenzwert der Ikterusdauer für die Diagnose der cholestatischen Verlaufsform nennt THALER (146) vier Wochen. Eine solche, auf einen bloßen Zeitfaktor aufbauende Definition ist jedoch nicht statthaft.

Die IHC wird vielfach als Spätveränderung im Krankheitsverlauf der ikterischen VH angesehen. THALER (146) lehnt daher eine morphologisch begründete Sonderstellung der CH ab und versucht nachzuweisen, daß die, später als Sonderform mit protrahiertem Verlauf imponierenden Erkrankungen als - auch histologisch - gewöhnliche ikterische Hepatitiden begannen und der atypische Verlauf nur eine Fortentwicklung bzw. Persistenz typischer Hepatitisveränderungen darstellt. Diese Hepatitis mit verzögerter Abheilung geht nach THALER (146) häufig mit einer IHC einher. Diese Auffassung wird von einer Reihe von Autoren geteilt (4, 7, 21, 54). GIOANNINI et al. (50) dagegen grenzen die protrahierte und die rezidivierende Verlaufsform von der CH ab, die sie zur akuten Form der VH zählen.

Im Gegensatz zu THALER (146) plädiert auch BIANCHI (9) auf Grund morphologischer Erwägungen für die Sonderstellung der Hepatitis mit cholestatischem Einschlag.

Andere Beschreibungen wiederum unterscheiden zwischen einer flüchtigen initialen Cholestasereaktion ohne wesentlichen Einfluß auf den Krankheitsverlauf einerseits und einer Hepatitisserkrankung mit langanhaltender Cholestase andererseits (2, 32, 50, 76). DUBIN et al. (30),

die ein großes Kollektiv untersuchten, beobachteten die IHC im Verlaufe der VH am häufigsten in der akuten Krankheitsphase. ERB et al. (39) beschreiben vier Fälle von rezidivierend-cholestatischer Verlaufsform der chronisch-aggressiven Hepatitis, bei denen es sich weder um dystrophische Schübe noch um aufgepfropfte medikamentöse Cholestasen handelte.

Von dieser Form der VH ist der in der vorliegenden Arbeit verwendete Begriff der CH ebenso abzugrenzen wie von der sog. "Cholangiohepatitis", bei der es sich um eine auf das Parenchym übergreifende Cholangitis handelt (69, 139). Auch der, erstmals von MANCKE (79) gebrauchte und durch WATSON et al. (155) zu allgemeiner Anerkennung gebrachte Begriff der "cholangiolitischen Hepatitis" ist heute obsolet, da die "Cholangiole" in der neuen anatomischen Nomenklatur keinen Platz mehr hat (94, 99, 100) und eine Entzündung der, früher mit diesem Namen bezeichneten Strukturen zumindest ursächlich für die IHC nicht in Betracht kommt. Trotzdem verwendet THALER, der sich als einer der ersten gegen die Bezeichnung "Cholangiolitis" wandte (145), heute wieder den Begriff "cholestatisch-cholangiolitische Hepatitis" (148, 149), wobei noch dazu unter "Cholangiolitis" die Entzündung der periportal (!) Gallenwege verstanden wird (149).

Als cholestatische Verlaufsformen der Hepatitis sollen im folgenden besondere Varianten der akuten VH verstanden werden, bei denen neben den klinischen, biochemischen und morphologischen Zeichen der VH zusätzlich eine IHC klinisch, biochemisch und histologisch in unterschiedlicher Intensität und Dauer das Bild der Erkrankung prägen.

MARTINI (85) vertritt die Ansicht, daß als Folge der Infektion mit dem Hepatitisvirus nicht nur eine CH, sondern in manchen Fällen auch eine cholestatische Hepatose ohne die, für die Hepatitis typischen Parenchymläsionen auftreten könne. GROS (55), der 1955 über einen Fall mit langanhaltender cholestatischer Hepatose im Anschluß an eine VH berichtete, bezweifelt die Möglichkeit einer

reinen, virusbedingten cholestatischen Hepatose und schlägt vor, von einer "posthepatitischen cholestatischen Hepatose" zu sprechen. WILDHIRT (159) lehnt die Vorstellung einer virusbedingten cholestatischen Hepatose ebenfalls ab. Das von MARTINI (85) zur Stützung seiner Hypothese angeführte Material ist allerdings auch wenig geeignet, eine Hepatitisvirus- abhängige cholestatische Hepatose zu belegen, da es sich um ausgesprochene Spätbiopsien (41., 54. bzw. 80. Tag nach Ikterusbeginn) handelt und die IHC nicht selten die typischen Hepatitisveränderungen lange Zeit überdauern kann (4, 2, 7, 21, 54, 55, 150). Eine endgültige Klärung der Frage kann jedoch nur ein verläßlicher Erregernachweis oder eine zuverlässige Seroreaktion der VH bringen.

- 2.6. Die Zugehörigkeit der cholestatisch verlaufenden Hepatitis als ätiologisch und histologisch definierbare Erscheinungsform innerhalb des großen Spektrums der intrahepatischen Cholestasen wird heute allgemein anerkannt (9, 22, 55, 66, 69, 74, 92, 93, 149). Von einzelnen Autoren wird für einzelne Formen der IHC ein unterschiedlicher pathophysiologischer Mechanismus angenommen (2, 74, 141), POPPER und SCHAFFNER (94, 96) dagegen sehen die IHC als spezifische Reaktionsform der Hepatozyten und Duktuli auf qualitativ unterschiedliche Noxen an. In der Klinik ist jedoch im Hinblick auf die anzuwendende Therapie eine ätiologische Unterscheidung der einzelnen Formen der IHC unerläßlich. Innerhalb der Gruppe der IHC muß die virusbedingte cholestatische Hepatitis von den cholestatischen Hepatitiden anderer Genese sowie vor allem von den cholestatischen Hepatosen, insbesondere von hormonell bedingten und familiären, hereditären Cholestasen, die - vorher oft unbemerkt - im Zusammenhang mit einer unabhängig davon auftretenden Hepatitis eine Akzentuierung erfahren, abgegrenzt werden. Systematisch können folgende cholestatischen Hepatopathien unterschieden werden (s. auch Schema 1):

2.6.1. Primäre cholestatische Hepatopathien:

Cholestatische Hepatitiden:

Medikamentös bedingte cholestatische Hepatitis durch Ipro-
niacid, Atophan, alpha-Methyldopa, Phenacetin u.a. (22,
23, 24, 150).

Akute, alkoholische Hepatitis mit Cholestase (8, 29).

Cholestatische Hepatitis des Neugeborenen ("Riesenzell-
hepatitis")(107).

Cholestatische Verlaufsform der Virushepatitis.

Cholestatische Hepatosen:

Medikamentös bedingte cholestatische Hepatosen (22, 23, 24,
56, 60, 67, 69, 74, 82, 93, 95, 150).

Cholestase bei Fettleber (69, 150).

Schwangerschaftscholestase (22, 150).

Benigne, rekurrierende, familiäre Cholestase (52, 140, 150,
152).

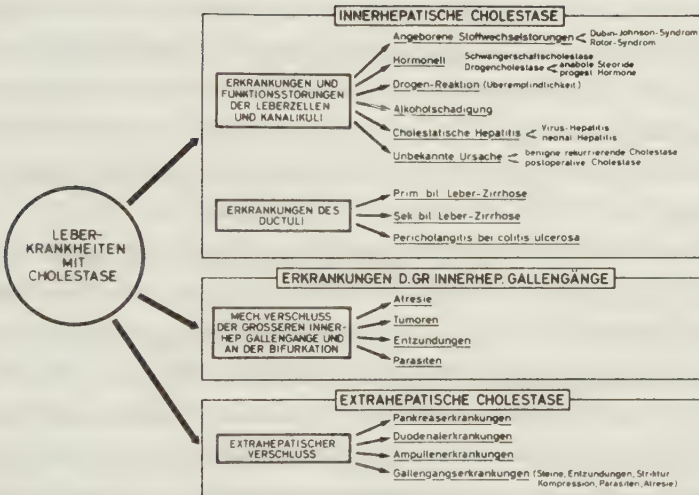
Benigne, postoperative Cholestase (117, 150).

2.6.2. Sekundäre, cholestatische Hepatopathien:

Extrahepatischer Gallenwegsverschluß (Atresie, Stein, Tumor,
Wurmbefall).

Intrahepatischer, mechanischer Verschluß bzw. Teilverschluß
(Atresie, Cholangitis und sek. biliäre Zirrhose, Parasiten,
primäre biliäre Zirrhose, Zirrhose bei Colitis ulcerosa,
ausgedehnter metastatischer Befall der Leber).

2.7.1. Basierend auf älteren, humoralpathologischen Vorstellungen der
irischen Kliniker R.J. GRAVES und W. STOKES gab VIRCHOW (153) eine
mechanisch- funktionelle Erklärung für den, nicht durch einen nachweis-
baren Verschluß der großen Gallenwege zu erklärenden Ikterus. Auch
wenn der "Ikterus catarrhalis", die durch eine "catarrhalische Duo-
denitis" und den Verschluß des Choledochus durch einen "Schleim-
pfropf" bedingte Gelbsucht aus dem medizinischen Sprachgebrauch ver-
schwunden sind, so hat der Gedanke an eine ursächliche mechanische
Obstruktion und die Regurgitation von Galle in das Blut über patho-
logische "shunts" auch heute noch zahlreiche Verfechter.



Schema 1: Systematik der cholestatischen Hepatopathien;
Einteilung nach der Hauptlokalisation der Schädigung.

Ein funktioneller Verschluß der Papilla VATERI durch vicero- vis-
ceralen Reflex als eine Ursache der IHC wird von PAVEL et al. (92)
unter Hinweis auf die häufig prompt einsetzende Choleresese nach
operativer Manipulation angenommen.

Andere Autoren nehmen eine Kompression der Gallenwege in Lobulus-
peripherie durch die entzündliche zellige Infiltration der Portal-
felder (38, 70, 102, 136) oder aber eine mechanische Behinderung des
intralobulären Galleflusses infolge der, durch seröse Entzündung ver-
mehrten Gewebsspannung (27) als Ursache der Galleabflußbehinderung an.
Als "cholangiolose thrombosante" wird die Verlegung der intralobulären
Gallenwege durch Galle-"thromben" ¹ beschrieben (90).

Die, z.B. durch Albuminocholie chemisch veränderte Galle soll durch
ihr physiko- chemisches Verhalten den Gallestrom behindern können (17).

Große Bedeutung wurde entzündlichen Veränderungen an den Cholan-
giolen ("Cholangiolitis") beigemessen (35, 75, 132, 133, 136, 79, 159).
Die in der amerikanischen Literatur früher als Cholangiolen, in der
deutschen medizinischen Terminologie als Zwischenstücke oder HERING'-
scher Kanal bezeichneten Strukturen sind bereits von ASCHOFF (3) als
"Achillesferse der Leber" apostrophiert worden. Die Mehrzahl der
neueren Untersucher läßt eine entzündliche Infiltration der kleinen
Gallenwege nur noch als Sekundärveränderung der Cholestase gelten
(27, 28, 49, 93, 122, 137, 146).

TAKAHASHI et al. (141) weisen mit Hilfe einer sterischen Darstellung
der interlobulären Gallenwege durch Serienschritte eine obliterierende
Duktuli- Schädigung als eine Ursache der Cholestase bei der Hepatitis
nach.

2.7.2. ALBOT et al. (2) halten eine funktionelle Galleabflußbehinderung
für einen wichtigen Faktor der IHC bei der VH. Zu einer Stase kommt
es nach ihren Untersuchungen in der Rückbildungsphase der schweren

1. Die deutschsprachigen Hepatologen verwenden seit einer Übereinkunft
in Vulpera 1962 die Bezeichnung "Zylinder" statt "Thromben".

diffusen Parenchymläsionen der Hepatitis, wenn die wieder funktionstüchtigen Hepatozyten das in der akuten Phase retinierte und kumulierte Bilirubin vermehrt ausscheiden und dadurch die Fassungs- und Transportkapazität der Kanalikuli überlastet werden. Als "intraacinöse Kapillarcholangie" postulierte NAUNYN (88) eine funktionelle Galleausscheidungsstörung.

Eine akute, funktionelle Sekretionshemmung der Hepatozyten für Galle (in Analogie zur akuten Anurie) nahmen LIPSCHUTZ et al. (75) als eine der Ursachen der IHC an und schlugen für sie die Bezeichnung "Cholangiolose" vor. Auch PAVEL et al. (92) halten die Analogie mit der funktionellen Anurie für gerechtfertigt.

2.7.3. Die Beobachtung, daß Bilirubin bei der IHC überwiegend als direkt reagierendes Glukuronid gefunden wird, also eine posthepatische Hyperbilirubinämie vorliegt und darüberhinaus auch die anderen Gallebestandteile wie alkalische Phosphatase, Cholesterin, Gallensäuren u.a. in erhöhter Konzentration im Blut erscheinen, läßt an einen Übertritt von Galle in die Lymphbahnen des DISSE'schen Raumes oder direkt in die Blutbahn denken. Die Existenz derartiger Galle- "shunts" wird von den meisten Autoren als bewiesen angesehen, sie werden als Läsionen der Zwischenstücke infolge Drucksteigerung (38), als Folge eines Kontinuitätsverlustes der Leberzellbalken durch Einzelzell- oder Gruppennekrosen (1, 4, 21, 27, 62, 84, 90, 110, 138, 144) angesehen. Auch die sog. "Cholangiolitis" soll kleine Lecks der intralobulären Gallenwege zur Ursache haben (35, 155).

Von anderer Seite werden solche pathologischen Querverbindungen als Ikterusursache abgelehnt (60) oder zumindest für sehr unwahrscheinlich gehalten, da elektronenmikroskopische Untersuchungen Beweise dafür erbrachten, daß die sog. 'junktionale Komplexe' als Verbindung benachbarter Hepatozyten die widerstandsfähigste Struktur der Zelle überhaupt darstellen (97, 99, 160). SCHAFFNER (110) hält die durch Nekrose von Hepatozyten entstehenden "shunts" für funktionell bedeutungslos.

Auch eine Permeabilitätsänderung im Bereich der intralobulären Gallenwege als Ursache der Regurgitation von Galle wird diskutiert (57, 75, 94, 122, 155).

Eine retrograde Gallesekretion des Hepatozyten wird auf Grund neuerer elektronenoptischer Befunde für möglich gehalten (144).

2.7.4. Die Mehrzahl der Untersucher des Phänomens der IHC nimmt heute eine Beeinträchtigung des Gallesekretionsvermögens der Leberzelle als primäre Schädigung an (21, 27, 28, 59, 68, 93, 95, 126, 132, 133, 137). Das Studium der hepatozellulären Veränderungen bei der Cholestase mit sich ständig verfeinernden Methoden der Licht- und Elektronenmikroskopie, Histochemie und des Tierexperiments hat in den letzten zehn Jahren völlig neue pathophysiologische Erkenntnisse gebracht. Neben der stets im Vordergrund stehenden Schädigung des Hepatozyten kommt einem Teil der oben skizzierten Mechanismen bei einzelnen Formen der Cholestase die Bedeutung zusätzlicher pathogenetischer Faktoren zu.

Große Bedeutung hatte die Aufklärung der anatomischen Verhältnisse der kleinsten intralobulären Gallenwege, der Kanalikuli, sowie der am Gallepol des Hepatozyten lokalisierten Zellorganellen (106, 142) und der Ultrastruktur des, bei der Cholestase gefundenen Gallepigments (5, 11, 97).

SCHAFFNER (106) wies 1959 nach, daß die Veränderungen der Ultrastruktur des Hepatozyten und des Kanalikulus beim EHV wie bei der IHC völlig identisch sind und daß die Cholestase als Folge einer Membranschädigung des Hepatozyten durch hydrostatischen Druck (beim EHV) oder toxisch- metabolisch (bei IHC) ausgelöst werden konnte. POPPER et al. (94) zeigten erstmals, daß die bei der Cholestase veränderten Zellstrukturen (Mikrovilli, perikanalikuläres Ektoplasma, endoplasmatisches Retikulum und GOLGI- Apparat) den "Galle- sezernierenden Apparat der Leberzelle" darstellen. Die zentroacinäre Lokalisation der jeweils am schwersten geschädigten Hepatozyten erklären sich aus den besonderen Kreislauf- und Ernährungsverhältnissen des

zentralen Lüppchenanteils, die Massierung der Gallezyylinder in diesem Bereich bei der IHC durch die zentrolobulär geringere Strömungsgeschwindigkeit der Galle und ihre erhöhte Viskosität.

Nachdem BRAUER (14) für einzelne Gallebestandteile voneinander unabhängige Sekretionsmechanismen und SPERBER (135) den aktiven Transport der Gallensäuren als den Motor der Wasser- und Elektrolytsekretion nachgewiesen hatten, lenkte der tierexperimentelle Befund JAVITT's (59), der bei Ratten durch Injektion von Tauroolithocholsäure eine IHC auslösen konnte, das Interesse der Cholestase- Forschung auf den Metabolismus und die Sekretion der Gallensäuren. Es zeigte sich, daß die von den Hepatozyten aufgenommene Tauroolithocholsäure als Monohydroxygallensäure nicht in gleichem Maß wie Di- und Trihydroxygallensäuren zur Micellenbildung befähigt sind (58) und damit die Wasser- und Elektrolytausscheidung hemmt.

Die Untersuchungen SPERBERS (135) hatten ferner gezeigt, daß von der Leberzelle unabhängig vom Gallensäuren- und damit Wasser- und Elektrolyttransport, die organischen Anionen wie konjugiertes Bilirubin, glukuronidierte Metaboliten und Farbstoffe in den Kanalikulus sezerniert werden. Eine isolierte Störung dieser Partialfunktion liegt beim DUBIN' JOHNSON- Syndrom vor und als experimentelles Modell bietet sich eine Mutante des Corriedale- Schafes an (18, 61), das den gleichen Defekt aufweist. Analog kann auch, wie für die Cholestase postuliert wird, die Gallensäuren- und Flüssigkeitssekretion isoliert gestört sein.

Die Tauroolithocholsäure, mit der im Experiment eine Cholestase ausgelöst werden kann (59), ist eine, auch im menschlichen Darm aus der primären Gallensäure Taurochenodesoxycholsäure durch bakterielle 7-alpha- Dehydroxylierung gebildete sekundäre Gallensäure. Sie entsteht im Colon des Menschen jedoch erst anal der Resorptionsstätte der primären und sekundären Gallensäuren, sodaß eine vermehrte enterale Produktion oder Resorption für die Cholestase nicht in Frage in Frage kommen (61).

SCHAFFNER et al. (111) haben daher eine Störung der hepatozellulären Gallensäuresynthese postuliert, die zu einer exzessiven Bildung monohydroxylierter Gallensäuren führen soll. Die elektronenmikroskopischen Veränderungen des glatten, endoplasmatischen Retikulums (132), des Ortes der Gallensäuresynthese auch Cholesterin, können als morphologisches Substrat der metabolischen Störung aufgefasst werden. Neuere Untersuchungen (112) haben allerdings gezeigt, daß die Veränderungen am glatten, endoplasmatischen Retikulum (als "hypertrophic, hypoactive, smooth endoplasmic reticulum" beschrieben) bei der akuten VH auch ohne Cholestase auftreten. Ferner konnte gezeigt werden (113), daß die Veränderungen am glatten, endoplasmatischen Retikulum erst nach dem Auftreten der biochemisch nachweisbaren Cholestase manifest werden, also Sekundärveränderungen darstellen.

Die bisherigen Befunde machen jedoch klar, daß die Cholestase kein Primärereignis, sondern die Folge eines, durch verschiedene Noxen auslösbaren und im einzelnen noch nicht genau bekannten Stoffwechseldefektes der Leberzelle bzw. ihres Galle- sezernierenden Apparates darstellt (114).

2.7.5. Dieser Defekt kann offensichtlich auch durch eine allergische Reaktion bedingt sein (154).

2.7.6. Der Ikterus infolge der Galleausscheidungsstörung bei der Cholestase beruht auf dem Versagen einer Partialfunktion der Leberzelle. Daß dafür weder schwere, degenerative Veränderungen noch Nekrose der Hepatozyten die Voraussetzung sind, beweisen die cholestatischen hepatosen. Zum Wesen der akuten VH dagegen gehören Parenchymdegeneration und -untergang. Dadurch werden am Hepatozyten Schäden gesetzt, die auch ohne das Hinzutreten einer IHC zum Ikterus führen. Bei der cholestatisch verlaufenden Hepatitis liegt folglich eine gemischte Ikterusform vor (70).

Neben der fast regelmäßig vorhandenen cholestatischen Komponente (112) wurden bei der akuten VH u.a. folgende, ikterogene Mechanismen nachgewiesen:

Verkürzte Erythrozyten- Lebensdauer (12) sowie Hämolyse (47). Das Ausmaß der Hämolyse ist, verglichen mit ihrer Bedeutung bei der Zirrhose, gering, die hämolytischen Episoden der VH sind von kurzer Dauer und bleiben klinisch meist unerkannt (47).

Aufnahme und Glukuronidierung des unkonjugierten Bilirubins durch die Leberzelle sind, wie mit ^{14}C - markiertem Bilirubin nachgewiesen werden konnte, gestört (115, 116).

Weder das Ausmaß des Leberzellunterganges noch das der degenerativen Veränderungen vermögen die meist ausgeprägten Zeichen der Leberzellfunktionsstörung bei der akuten VH immer und allein zu erklären. Die funktionelle Reserve des Leberparenchyms ist bei einer Nekroserate von 20- 30% bei der gewöhnlichen akuten VH (32) bei weitem nicht ausgeschöpft. Das Ausmaß der funktionellen Störung der Leber ist im wesentlichen bedingt durch die, nur elektronenmikroskopisch erkennbare Alteration der Zellorganellen sowie durch die intrahepatische Blutzirkulations- und Stoffaustauschstörung (114).

- 2.8. An einem kausalen Zusammenhang zwischen IHC und einer Virusinfektion im Sinne der VH besteht seit den Untersuchungen von STEIGMANN et al. (137) und GALL et al. (49) kein Zweifel mehr.
- 2.8.1. Für den cholestatischen Verlauf wurde wiederholt ein besonderer Virusstamm verantwortlich gemacht, da von Epidemien mit auffallend hohem Anteil cholestatischer Manifestationen berichtet wurde (28, 86, 130). Auch ein Wandel des "Genius epidemicus" der Hepatitis wird diskutiert (121).
- 2.8.2. Zahlreiche Autoren berichten über eine größere Häufigkeit der CH bei der Serumhepatitis (30, 35, 66, 137, 157, 159), während von anderen kein Unterschied zwischen epidemischer und Serumhepatitis (25) oder sogar ein umgekehrtes Verhältnis (28) gefunden wurde. ROZEN et al. (105) weisen in einer umfangreichen statistischen Studie für die Serumhepatitis im Mittel höhere Anstiege von Bilirubin und alkalischer Phosphatase nach.

2.8.3. Fast Ubereinstimmend wird von den Untersuchern angegeben, daß die CH bevorzugt im höheren Lebensalter auftritt (9, 32, 36, 49, 74, 93, 148, 149). Keine Altersabhängigkeit finden DOMBROWSKI et al. (25). Wie aus dem umfangreichen, von DE RITIS et al. (20) und von EISENBURG et al. (32) vorgelegten, statistischen Material hervorgeht, ist die akute VH vorwiegend eine Erkrankung der Kinder und Jugendlichen. 72 % der von DE RITIS et al. (20) beobachteten Fälle entfielen auf die ersten beiden Lebensdekaden.

Während also einerseits mit zunehmendem Alter die Hepatitismorbidität steil abnimmt, steigt die Bereitschaft zum cholestatischen Verlauf der Hepatitis ebenso wie zum ikterischen Verlauf (32, 78) mit zunehmendem Alter des Patienten an. Nach den Untersuchungen von EISENBURG et al. (32) nehmen mit zunehmendem Alter auch die Mortalität sowie die Tendenz zum Übergang in die chronische Verlaufsform bzw. in die Zirrhose zu.

ROZEN et al. (105) fanden eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Lebensalter und der maximalen Bilirubinerhöhung bei der VH. MORROW et al. (86), die über eine Hepatitisepidemie in Ghana berichten, trafen die protrahierten Verläufe allerdings am häufigsten in der Gruppe der 25 bis 44 Jahre alten Männer an.

2.8.4. Unter den Patienten mit CH werden in den höheren Lebensaltern überwiegend Frauen angetroffen (35, 36), nach ELIAKIM et al. (35) dominiert der Anteil der Frauen mit 67 %.

2.8.5. Nach EISENBURG et al. (32) und EISENBURG (34) prädisponieren biologische Krisenzeiten wie Menopause, Cravidität oder Puerperium zu cholestatischem Verlauf der VH. MARTINI (81) allerdings findet bei Graviden eine, gegenüber einem repräsentativen Normalkollektiv etwas geringere Hepatitismorbidität, Verlauf und Prognose verhalten sich wie bei der Vergleichsgruppe.

Bei Patienten mit Glukose-6 phosphatdehydrogenase- Mangel findet sich eine statistisch signifikante Häufung protrahierter Verläufe mit einem hohen Anteil von Cholestase (86).

2.9. Die Angaben über die Häufigkeit der cholestatischen Verlaufsform der Hepatitis bei verschiedenen Autoren sind kaum miteinander vergleichbar, da bislang keine allgemein anerkannte Übereinkunft darüber existiert, was unter CH zu verstehen ist bzw. welche Kriterien im Einzelfall für die Diagnose der CH erfüllt sein müssen. Unter denselben Begriff wurden so verschiedenartige Krankheitsbilder wie die protrahiert verlaufende Hepatitis (146) und die akute VH, bei der histologisch Gallepigment in den Hepatozyten nachgewiesen werden konnte (21, 27, 130) subsummiert.

Das Auftreten von Gallezylindern und die gallige Imbibierung von Hepatozyten und KUPFFER- Zellen sind im akuten Stadium der VH häufig zu beobachtende Phänomene (27: 50%; 28: 75%; ferner 4, 49, 68, 76, 77, 147). SMETANA (128) beobachtete die histologische Cholestase allerdings vor allem in der Spätphase. DUBIN et al. (28) konnten dagegen das häufige Auftreten der Cholestase im Verlauf gewöhnlicher Hepatitiden nicht bestätigen: Im Einsendungsmaterial von Leberbiopsien von akuter VH an drei verschiedenen pathologischen Instituten der USA wurde die histologisch nachweisbare Cholestase in 2,1 bis 7,8% gefunden. Über eine etwa gleiche Häufigkeit berichten ROHOLM et al. (103) und THALER (145).

2.9.1. Eine klinisch und histologisch manifeste Cholestase wurde am häufigsten im Verlauf von Hepatitisepidemien gefunden: SMETANA (130) 57%, DUBIN et al. (28) 46%, MORROW et al. (86) 22,8%.

Bei sporadischen Erkrankungsfällen an epidemischer Hepatitis bzw. Serumhepatitis wird die Frequenz des Auftretens cholestatischer Verläufe mit 2 bis 49% angegeben: 159: 2 - 5%; 25: 3,8%; 50: 4,58%; 82: 5%; 76: 10 - 15%; 149: 18%; 35: 23%; 72: 26 - 54,5%; 148: 25%; 136: 26%; 137: 28,5%; 85: 30%; 119: 49%.

SEMMLER et al. (121) fanden ein Verschlußsyndrom bei akuter VH bei 74% der Erwachsenen und bei 43% der Kinder. Die von den Autoren für die Diagnose der Cholestase gewählten Kriterien (acholischer Stuhl, Bilirubinurie, kälte- und wärme- negative Aldehydprobe auf Urobilinogen) müssen jedoch als völlig unzureichend angesehen werden.

2.9.2. Die große Bedeutung der VH als einer möglichen Ursache der IHC wird allgemein anerkannt, wenn auch Medikamente als eine wesentlich häufigere Ursache der akuten IHC angesehen werden müssen (57, 159). Die mittlere Häufigkeit einer IHC als Nebenwirkung ist am höchsten bei der Chlorpromazintherapie. Sie wird mit 1,2% nach DÖLLE et al. (22), basierend auf einer Zusammenstellung von 26 Arbeiten, angegeben. Damit liegt sie aber weit unter dem Prozentsatz der cholestatischen Verläufe bei der akuten VH, die relative Häufigkeit ist also von allen Formen der akuten IHC bei der Virushepatitis am höchsten.

Allerdings ist die Zahl und Mannigfaltigkeit der potentiell hepatotoxischen Medikamente außerordentlich groß. Die von DÖLLE et al. (22) 1957 vorgelegte Liste umfasste bereits 117 Verbindungen, von denen rund 1/6 eine IHC verursachen können. Die Liste ist seither zweimal erweitert worden (23, 24).

EISENBURG (30) veranschlagt den Anteil der CH an der Gesamtzahl der Fälle mit IHC mit 40%. Unter 21, von MARTINI et al. (82) beobachteten Fällen von IHC litten 11 Patienten an einer CH.

2.10.1. Die Frühprognose, gemessen an den Kriterien: Dauer des stationären Aufenthaltes, Normalisierungstendenz der klinischen und biochemischen Krankheitszeichen und der Schwere des Verlaufes wird für die CH fast übereinstimmend schlechter als bei der gewöhnlichen, nicht cholestatischen, ikterischen Hepatitis beurteilt. Allerdings fehlen bisher vergleichende Untersuchungen über die Prognose ikterischer und cholestatischer Hepatitiden im höheren Lebensalter, sodaß nicht zu entscheiden ist, ob die schlechtere Frühprognose der CH gegenüber der ikterischen Form durch den höheren Anteil älterer Patienten vorgetäuscht wird.

2.10.2. Fast alle Autoren berichten über einen protrahierten Krankheitsverlauf (4, 7, 35, 38, 55, 82, 99, 121, 123, 146, 148, 155, 159), nur DUBIN et al. (28), die ein ausgewähltes, jugendliches Krankengut untersuchten sowie SMETANA (130) konnten keinen Unterschied im Verlauf feststellen.

Der Ikterus blaßt sehr viel langsamer ab (21, 82), er hält im Durchschnitt bis zu 8 mal (49) länger an als bei der ikterischen Verlaufsform. Für die akute ikterische VH beträgt die mittlere Ikterusdauer 16,7 Tage (105). SHERLOCK (123) und ROZEN et al. (105) konnten zeigen, daß die Dauer der Hyperbilirubinämie direkt von dem maximalen Bilirubinanstieg während des Krankheitsverlaufes abhängig ist,

Für die Intensität des Ikterus bei der Hepatitis ist der hohe Anteil konjugierten Bilirubins an der Hyperbilirubinämie verantwortlich (31).

Nach dem Auftreten einer IHC ist der Verlauf der Hepatitisserkrankung schwerer (4, 38, 66, 69, 159). Die in der älteren Literatur beschriebenen Fälle mit besonders leichtem Verlauf und geringer oder fehlender Parenchymläsion waren wahrscheinlich cholestatische Hepatosen (n. KALK, zitiert bei KÜHN, 69) oder Spätstadien der Hepatitis.

Der Einfluß einer fehlindizierten oder exploratorischen Laparatomie sowie der Narkose auf die Prognose der CH wird überwiegend negativ beurteilt (13, 22, 25, 32, 49, 54, 57, 64, 65, 69, 82, 101, 122, 125). Ein großer Teil der operierten Hepatitispatienten gleitet p.o. in eine akute, häufig finale, globale Leberinsuffizienz.

Nach den Untersuchungen von REY et al. (101) werden 6,6% aller ikterischen Hepatitiden irrtümlich operiert, wobei in allen, von den Autoren katamnestisch untersuchten Fällen zusätzliche Laboruntersuchungen sowie eine zurückhaltende, chirurgische Indikationsstellung die fehlindizierte Operation hätten verhindern können. Die Angaben über den Anteil fehlldiagnostizierter, cholestatischer Hepatitiden am Operationsgut mit vermeintlichem chirurgischen Ikterus liegen bei 5,5% (159) bzw. 6,9% (101).

DÖLLE et al. (22) fanden, daß von allen Patienten mit akuter IHC diejenigen mit einer zugrunde liegenden akuten VH das Operationstrauma am schlechtesten vertragen. In Fällen von unklarem Verschlußikterus soll mit der Operation 6 bis 8 Wochen gewartet werden (82, 125). In dieser Zeit sollten jedoch alle diagnostischen Möglichkeiten

ausgeschöpft werden, um die Patienten mit einem EHV keinem allzu großen Risiko auszusetzen (69). PATON (91) empfiehlt, auch im Falle der offenbar eindeutigen Diagnose EHV mit der Operation 14 Tage zu warten.

Trotz der überzeugenden Argumente gegen ein chirurgisches Vorgehen wird auch in neueren Arbeiten die Operation, v.a. die von MULLET- GUY (87) angegebene periarterielle Sympathektomie als Therapie der CH empfohlen (76, 92). PAVEL et al. (92) gehen sogar so weit, die weitere Verzögerung der Operation bei 4 Wochen bestehender IHC als Kunstfehler zu bezeichnen.

2.10.3. Die Spätprognose der CH wird überwiegend günstig beurteilt; klinische und histologische restitutio an integrum ist die Regel (22, 28, 35, 99, 122, 125, 130, 146).

Ein häufiger Übergang in die Zirrhose, wie in der älteren Gründen aus bereits erwähnten Gründen häufig angenommen (4, 30, 38, 155), wird heute nicht mehr diskutiert.

GALL et al. (49) berichten über einen letalen Ausgang im Coma und einen Fall chronisch- aggressiver Hepatitis, die in einem Kollektiv von 14 Patienten mit CH beobachtet wurden. ELIAKIM et al. (35) betonen, daß..."Schwere und Dauer des Ikterus sehr leicht über die nur geringfügigen Parenchymläsionen hinwegtäuschen".

Die Spätprognose der CH soll, sofern der Patient keiner fehlindizierten Laparatomie unterworfen wird, identisch sein mit der der gewöhnlichen, ikterischen Form in der gleichen Altersgruppe (119). Es fehlt allerdings in der neueren Literatur an größeren, repräsentativen Untersuchungen über die Prognose der VH in den einzelnen Lebensaltern. FENSTER et al. (41) berichten über 6 letale Verläufe bei 23 Hepatitispatienten im Alter von über 65 Jahren. Die Patienten litten jedoch an vorbestehenden Krankheiten, zudem ist ihr Durchschnittsalter wesentlich höher als das in der Literatur für die CH angegebene, das bei ca. 50 Jahren liegt (32, 49, 148). Die Ergeb-

nisse von FENSTER et al. (41) lassen sich daher nicht auf die CH übertragen.

Als zusätzliche Belastung der Prognose wirkt sich der höhere Anteil von Serumhepatitiden an den Hepatitiserkrankungen in den höheren Altersklassen aus (53). Lediglich SEMMLER et al. (121) vertreten die Ansicht, daß die Prognose der VH nicht altersabhängig ist.

2.10.4. Die Prognose der akuten VH wird in den neueren, prospektiven Untersuchungen weitaus günstiger beurteilt als in retrospektiven Erhebungen der älteren Literatur (ausführliche Übersicht bei DE RITIS, 20). Die Ausheilungsquote wird mit 99,6% (77, Untersuchungen an Soldaten), 89,2% (40), 83% (20), 78% (32) und 72% (30) angegeben. Die Literaturangaben über die Frühletalität schwanken zwischen 0,2% (30) und 1,2% (119). Eine Frühzirrhose entwickelt sich in 0,65% (40) bis ca. 2% (32), eine persistierende Hepatitis in 0,98% (40) bis 5,6% (32). Die Häufigkeit des Überganges der akuten VH in die chronisch- aggressiver Verlaufsform wird ziemlich Übereinstimmend mit 2,4% (119), 3,6% (120), 3,8% (32) und 3,92% (40) angegeben.

Die Frage, ob sich aus einer akuten Hepatitis und ihren Folgezuständen eine Spätzirrhose entwickeln kann oder nicht, ist noch immer umstritten. Während einige Untersucher die Ausbildung einer Spätzirrhose in 0,8% (120) bis 4,5% (119) der akuten Hepatitiserkrankungen beobachteten, lehnen andere diese Form der Zirrhoseentstehung an (45, 46, 143). EISENBURG (pers. Mitteilung) konnte an einem großen, prospektiv untersuchten und über viele Jahre kurzfristige und regelmäßig kontrollierten Krankengut durch Serienbiopsien mehrmals eindeutig den Übergang einer akuten VH in die chronische Form mit Übergang in eine Zirrhose belegen. In einem Fall entwickelte sich die voll ausgebildete Leberzirrhose innerhalb von 6 Monaten nach der akuten Hepatitiserkrankung, in der Regel vergingen jedoch mehrere Jahre.

Ein funktionelles, posthepatitisches Syndrom entwickelt sich aus 12% der akuten VH- Erkrankungen (20).

2.11. Die Diagnose der CH besteht zunächst in dem Erkennen der zugrundeliegenden akuten VH. Im folgenden sollen zur Diagnose der CH nur solche Literaturangaben zitiert werden, die auf Unterschiede zwischen der gewöhnlichen, ikterischen Hepatitis und der CH hinweisen.

2.11.1. Hinsichtlich der Prodromi, wie Inappetenz, Übelkeit, Erbrechen, Abgeschlagenheit und klinischer Krankheitszeichen, wie Hepato- und Splenomegalie, Bradykardie besteht kein wesentlicher Unterschied (4, 8, 49, 122).

Pruritus als Leitsymptom wird von einer Reihe von Untersuchern hervorgehoben (13, 25, 50, 66, 79, 155), er soll bei der CH doppelt so häufig beobachtet werden (35) und ca. 3 Wochen nach Ikterusbeginn auftreten (122, 125). Nur GALL et al. (49) fanden keinen Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens eines Pruritus, MARTINI et al. (82) registrierten nur bei einem von 11 Patienten mit CH einen stark ausgeprägten generalisierten Pruritus.

Ein totales Verschlusssyndrom bei der Urinuntersuchung wird weniger häufig als charakteristisch angegeben (25, 38, 122).

Eine, in Relation zum Ikterus geringe Beeinträchtigung des subjektiven Befindens wird mitunter als charakteristisch beschrieben (25, 82, 79). Dies gilt besonders für die Spätphase der Hepatitis. Über Koliken im Prodromalstadium wird mehrfach berichtet (22, 50), während GALL et al. (49) seltener Oberbauchbeschwerden in der Anamnese sowie einen ausgeprägteren Gewichtsverlust fanden.

Fieber soll sowohl häufiger (35) wie auch seltener beobachtet werden (50).

2.11.2. Die BKS wird bei der CH häufiger deutlich beschleunigt gefunden (38, 36, 79). Nur in den älteren Beschreibungen wird als besonderes Kriterium ein normaler Ausfall der Leberfunktionsproben (Galaktosebelastung, Serumlabilitätsproben) hervorgehoben (38, 75, 155).

Eine ausgeprägte Erhöhung der Aktivität der alkalischen Phosphatase wird ebenso häufig als charakteristisch (THALER 150: Anstieg erst nach 2 bis 3 wöchiger Ikterusdauer; ferner: 35, 49, 25, 50, 66, 93), wie als

nicht verwertbar angesehen (22, 28, 82, 122, 125, 137). Das Maximum der Bilirubinerhöhung liegt signifikant über dem ikterischer Verläufe (28, 35, 75, 93, 122, 128, 148). Neben der von allen Untersuchern beobachteten längeren Dauer der Hyperbilirubinämie wird von mehreren Autoren ein verspäteter Bilirubingipfel als charakteristisch für die CH angesehen (2, 122, 150).

FROSCH et al. (48) fanden im Verhalten der konjugierten Serumgallensäuren einen empfindlicheren Indikator für die funktionelle Integrität der Hepatozyten bei der akuten VH als in den Transaminasen und dem Gesamtbilirubin.

Eine deutliche Hypercholesterinämie wird sowohl als charakteristisches Zeichen (35, 49, 75, 93, 118) als auch als unspezifisch (22, 122, 137) bewertet.

SHALDON et al. (122) berichten über eine Hyperglobulinämie mit α_2 , beta und gamma-Globulinerhöhung, während sich das Verhalten des Gesamtalbumins nicht von dem bei ikterischen Verläufen unterscheidet.

Der Wert der Thymolprobe als verlässlichen Indikators der Aktivität der Hepatitis wird, trotz der Unspezifität der Methode, ihrer großen Empfindlichkeit wegen auch heute noch anerkannt (51).

Keinen verwertbaren Unterschied im Ausfall der Thymolprobe gegenüber der ikterischen Hepatitis fanden DUBIN et al. (28), DÖLLE et al. (22), GALL et al. (49) sowie POPPER et al. (93). MARTINI et al. (82) betonen den großen Anteil normaler Thymolbefunde bei der CH, während von anderer Seite (35, 50, 130) stark pathologische Thymolwerte als typisch für die CH angesehen werden. Als Trübungsreaktion wird die Thymolprobe auch bei Hyperlipidämie positiv ausfallen.

Das Blutbild erweist sich als uncharakteristisch (28, 122). Eine deutliche Erniedrigung des PI dagegen wird als charakteristisch für die CH angesehen (35).

Das Verhalten der Transaminasenaktivitäten erlaubt keine Abgrenzung (150), eine schnellere Normalisierung wurde bei der CH beobachtet (36).

Über eine statistisch gesicherte Korrelation von SGOT, Thymol und Globulin mit dem Gesamt- Bilirubin berichten ROZEN et al. (105), sowie von SGOT mit den degenerativen Parenchymveränderungen (51). Da von ROZEN et al. (105) die Dauer der Hyperbilirubinämie als Funktion des maximalen Bilirubinanstieges aufgefasst wird, betrachten sie das Verhalten des Gesamtbilirubins als geeigneten Parameter zur Beurteilung von Schwere und Frühprognose der Erkrankung. Zumindest für die CH erscheinen diese Aussagen fragwürdig.

Eine Korrelation zwischen Gesamtbilirubin und den histologischen Cholestasezeichen wurde von DUBIN (27) und von KÜHN (68) gefunden. Bei einem Gesamtbilirubin von über 10 mg/100 ml erwies sich die histologische Cholestase als ein konstanter Befund (68). SMETANA (130) sowie AXENFELD et al. (4) dagegen fanden keine Abhängigkeit der histologischen Cholestasezeichen vom Gesamtbilirubin. SHERLOCK (123) konnte bei akuter VH ferner eine Abhängigkeit von Gesamtbilirubin und der Nekroserate sowie von Albumin und Nekroserate demonstrieren. AXENFELD et al. (4) und GMYREK et al. (51) fanden analog eine Beziehung zwischen Serumbilirubin und der histologisch nachweisbaren Parenchymläsion. Über die Bedeutung der Aldehydprobe sind die Ansichten geteilt: Der bei Kälte und Wärme negative Ausfall der Probe wird sowohl als häufigstes Cholestasezeichen bei der CH gewertet (137), wie andererseits auch regelmäßig vermißt (146).

- 2.11.3. Für die Beurteilung der Histologie ist die Kenntnis des Zeitpunktes der Materialentnahme innerhalb des Krankheitsverlaufes von allergrößter Bedeutung (159). Ein großer Teil der Widersprüche einzelner Untersucher geht auf das Konto der Nichtbeachtung dieser Grundregel. KALK (66), der die Hepatitis mit cholestatischem Einschlag von der cholestatischen Hepatose abgrenzt, betont die Parallelität der Erscheinungen der akuten VH und der einer akuten IHC. Die Auffassung, daß die Cholestase bereits im akuten Stadium der Hepatitis manifest wird, vertreten auch die meisten anderen Autoren (9, 22, 27, 35, 49, 50, 69, 82, 93, 126, 137, 159). Dabei können die morphologischen Kriterien der IHC die der akuten

Hepatitis auch Überlagern (22, 50, 82, 122, 137).

Von anderen Untersuchern wird die IHC als Spätveränderung bei der VH beschrieben (2, 4, 7, 21, 145, 149, 155).

Diese gegensätzlichen Standpunkte erklären teilweise die unterschiedlichen Befunde über das Ausmaß der Parenchymläsionen (Degeneration, Nekrose, RHS- Proliferation) bei der CH.

Zumeist werden sie als schwer, denen bei der ikterischen Hepatitis vergleichbar, angesehen (9, 27, 35, 50, 66, 69, 93, 126, 137, 159).

Geringfügiger als bei der ikterischen Hepatitis bis minimal werden sie von anderen Autoren bewertet (7, 21, 22, 49, 65, 82, 145, 146, 147, 155).

DUBIN et al. (28), die ein Kollektiv von 93 Patienten mit akuter VH in den ersten 3 Wochen nach Ikterusbeginn bioptisch untersuchten, fanden 28 mal eine klassische, akute VH, 39 mal eine klassische, akute VH mit IHC, 22 mal eine ausgeprägte IHC mit geringer bis mäßiger Parenchymläsion und bei 4 Patienten eine cholestatische Hepatose.

Die früher als morphologisches Substrat der Galleabflußstörung bei der IHC angesehene entzündliche Infiltration der Portalfelder (21, 38, 65, 155) ist ein typischer Befund der akuten VH (9, 68, 147) und unabhängig vom Auftreten einer Cholestase (49, 137, 93, 149). Auch bei der klassischen, ikterischen VH kann die periportale entzündliche Infiltration den Ikterus für Monate überdauern (147).

2.12.1. Eine Abgrenzung der virusbedingten von anderen cholestatischen Hepatiden ist gelegentlich nicht möglich. Insbesondere die medikamentösen Formen können völlig das histologische und klinische Bild der CH nachahmen. Sicherstes Unterscheidungsmerkmal ist im Frühverlauf die Beurteilung der Transaminasenaktivität, die bei akuter VH in der Regel charakteristisch erhöht ist. In Einzelfällen vermag die Medikamentenanamnese zur Diagnose zu führen (150).

Die akute, alkoholische Hepatitis ist histologisch durch eine, meist vorhandene Verfettung (126) sowie zentroacinare MALLORY- bodies und Sklerosierung und klinisch durch ein stark ausgeprägtes Cholestasesyn-

drom und die häufig positive Kolikanamnese (10) abgrenzbar.

2.12.2. Von den anderen Formen der IHC unterscheidet die CH ihre initiale Hepatitis (35). Damit ist sie von allen Formen der IHC immer noch am leichtesten vom EHV abgrenzbar (69, 159). Voraussetzung ist aber die möglichst frühzeitige Diagnose der Hepatitis, da nach dem Abklingen der frühen hepatitischen Parenchymveränderungen eine Unterscheidung von den cholestatischen Hepatosen kaum mehr möglich ist (64). JOHNSON et al. (64) betonen daher den Wert der, in der akuten Phase vorgenommenen Biopsie. KALK (67) und auch HOFFBAUER (57) halten allerdings eine histologische Differenzierung der einzelnen Formen der IHC fast immer für möglich. (Zur Differentialdiagnose von CH und cholestatischer Hepatose vgl. Tabellen 3 und 4).

Anamnese (Medikamente!) (22, 122, 125) sowie der Nachweis einer Bluteosinophilie (bei 80 % der medikamentösen Cholestasen, 118) tragen weiter zur Unterscheidung bei.

2.12.3. Die Gefährdung des Hepatitispatienten durch die fehlindizierte Operation macht die Abgrenzung der CH vom EHV zu dem vordringlichen Problem.

DÖLLE et al. (22) halten die typischen Hepatitisprodromi für differentialdiagnostisch verwertbar, der akute Beginn mit Schmerzattacke spricht eher für einen EHV. MARTINI (82) betont dagegen die Unzuverlässigkeit der Schmerzanamnese, da auch 20 - 25 % der Steinverschlüsse schmerzlos verlaufen. Von den malignen Verschlüssen haben immerhin 55 % eine positive Schmerzanamnese (118).

Ein konstanter Befund ist die geringe Lebervergrößerung beim EHV im akuten Stadium (125), ebenso spricht ein deutlicher Milztumor gegen einen EHV (22).

Pruritus und Ikterus sind beim EHV zumindest im Frühstadium ausgeprägter (16), diese Symptome zeigen jedoch auch bei der CH eine große Schwankungsbreite (137). Die Leberfunktionsproben fallen beim EHV deutlich weniger pathologisch aus (16, 137). Die Bestimmung der Transaminasenaktivitäten erweist sich, sofern diese im akuten Stadium bei

Tabelle 3

Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose von cholestatischer
Hepatitis und cholestatischer Hepatose:

(mod. n. KALK, H. (66)).

	Cholestatische Hepatitis	Cholestatische Hepatose
Klinisch:	Pruritus, gelbgrünlisches Kolorit des Ikterus	desgl.
Labilitätstests:	Schwer pathologisch	normal
Serum- Eisen:	Erhöht	normal
Alk. Phosphatase:	Erhöht	erhöht
Laparaskopie:	Leber rotbraun mit grün- lichem Kolorit oder grünlicher Sprenkelung (große, rote Leber) Gallenblase schlaff	Leber grün, Gallenblase schlaff
Histologisch:	Von vornherein schwere Hepatitis mit Zeichen der Aktivierung des RHS aus- ser- und innerhalb der Läppchen, diffuse Einzel- zellnekrose und Gruppen- nekrosen, vorwiegend zen- tral. Reichlich diffuse Galleablagerungen und -zylinder.	anfangs zentral nur feine Gallezylinder und Galleab- lagerung in den Leberzel- len, keine Leberzellnek- rosen, später periportale Infiltrate.

Tabelle 4: Histologische Topographie medikamentöser Leberschädigungen.*

Medikament:	Parenchymnekrosen			Cholestase peripher portal	Entzündung		Verfettung
	Einzel- zellnekr.	Massen- nekr.	Herd- förmig		portal	diffus	
Amethopterin (Methotrexat)	+		+	+	++		+
Azathioprin (Imuran)	++	+		+	+		+
Chlordiazepoxyd (Librium)	+			++	+		
Chlorpromazin (Megaphen)	+			+++	+		
Chlorpropamid (Diabenese)	+			+++	++		
Diphenylhydantoin	++	+		++ bis +++	+		+
Erythromycinstolat			++	+			
Halothan	+	+++			+		+++
Imipramin (Tofranil)	+			++	++		+
Indomethazin			+++	++	++		++
Isoniazid			+	+	+		
6- Mercaptopurin	+	+	++	+	+		++
Methyltestosteron				+++			
Nitrofurantoin				+++	+		
Norethandrolon (Nilevar)	+			+++	+		
Oxacillin	+			++	+		
PAS	+			+	+++		
Phenylbutazon	+				+		
Sulfonamide	+++	+		++	+		+
Tetracycline					+	++	+++

*Zusammengestellt n. Literaturangaben, zit. bei DÖLLE, W. und G.A. MARTINI 22, 23, 24.

Ikterusbeginn bestimmt werden, als zuverlässigster Laborparameter in der Differentialdiagnose (63, 69, 101, 104, 118).

JERZEK et al. (63) empfehlen auch die Bestimmung der relativ leberspezifischen Sorbitdehydrogenase als besonders zuverlässiges Kriterium. Beim Vergleich von je 25 Patienten mit CH und EHV zeigte die SDH bei allen Hepatitispatienten eine lang anhaltende, deutliche Aktivitätssteigerung, während sie bei allen Patienten mit EHV normal gefunden wurde.

Die Aktivität der alkalischen Phosphatase erreicht beim EHV wesentlich höhere Werte (123, 124, 137, 118). FRANCIOSI et al. (43) fanden jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen EHV und IHC in der Aktivitätserhöhung der alkalischen Phosphatase.

Eine ausgeprägte Hypercholesterinämie wird beim EHV dreimal häufiger angetroffen (117).

Die Bestimmung des Serum-Eisen zeigt für den EHV deutlich niedrigere Werte (16).

Während PATON (91) die Erhöhung der Alpha und Beta-Globuline beim EHV bzw. der Gamma-Globuline bei der CH für verwertbar hält, betont BYCHKOWA (16), daß eine sekundäre Cholangitis beim EHV häufig das Elektropherogramm in gleicher Weise wie die CH verändert.

Eine negative Aldehydprobe in Wärme und Kälte wird bei beiden Krankheiten gleich häufig gefunden (137).

Der Wert des von JOHNSON et al. (64) angegebenen ACTH- oder Prednison-testes in der Differentialdiagnose zwischen IHC und EHV wird im Gegensatz zu älteren Publikationen (104, 134) heute meist angezweifelt (74, 80, 91, 99).

Die Zuverlässigkeit biochemischer und enzymchemischer Parameter in der Differentialdiagnose wird sehr unterschiedlich beurteilt. Während HOFFBAUER (57) eine Unterscheidung in 90 % der Fälle für möglich hält, bezeichnen DUBIN et al. (28) sowohl Labor wie Histologie als sehr unzuverlässig.

BURBANK (15) konnte immerhin mit Anwendung eines Computers und den

Daten aus Anamnese, Status, Labor und Histologie den chirurgischen vom medizinischen Ikterus mit 100 % Sicherheit unterscheiden, die exakte Diagnose VH, aus einer Auswahl von 6, mit Verschlußsyndrom verlaufenden Erkrankungen, war in 98,1 % der Fälle möglich, während erfahrene Internisten aus den gleichen Daten nur in 70 % der Hepatitiserkrankungen mit cholestatischem Einschlag die richtige Diagnose stellten.

Grundsätzlich gelingt die Abgrenzung der CH vom EHV histologisch eher als die der cholestatischen Hepatosen vom EHV. Eine kurz nach Ikterusmanifestation vorgenommene Biopsie kann am sichersten zur Differentialdiagnose beitragen (20). Dabei sind im Gegensatz zur Hepatitis keine oder nur sehr diskrete Parenchymveränderungen beim EHV zu erwarten (49). Eine Hepatitis tritt erst nach länger bestehendem EHV sekundär auf (35).

Eine ausgeprägte "federige Degeneration" der Hepatocyten wird als pathognomonisch für den EHV angesehen (49), ebenso die Ausbildung von Galleseen.

Charakteristisch für den EHV ist die eher granulocytäre, periportale Entzündung (10), wobei die entzündliche Reaktion eine räumliche Beziehung zu den periportal Gallengängen erkennen läßt (49), sowie Ödem und Abrundung der Periportalfelder (10).

Die intralobuläre Cholestase erscheint ausgeprägter (10, 49), die Gallezylinder sind größer (49) und zahlreicher (66). Im Gegensatz zur zentroacinairen Lokalisation bei der IHC werden sie beim EHV mehr peripheroacinar gefunden (10, 99, 159). Galleseen in den GLISSON'schen Dreiecken sind pathognomonisch für den EHV (26, 10, 49, 93). Ferner sprechen für einen EHV nicht nur die Dilatation der periportal Gallengänge und die Abflachung des Epithels (10, 93), sondern auch der Nachweis einer Perisklerose als Zeichen einer abgelaufenen Cholangitis.

Während DUBIN (26) eine Pericholangitis im Frühstadium des Verschlußsyndroms nur beim EHV fand, wird ihr von BIANCHI et al. (10) keine differentialdiagnostische Bedeutung beigemessen. Dagegen gilt das frühzeitige Auftreten von "Netznekrosen" (mit Gallepigment beschlagenen Leberzellnekrosen) als beweisend für den EHV (10). Die submikroskopischen

Befunde am Hepatocyten und Kanalikulus lassen keine Unterscheidung zwischen IHC und EHV zu (99, 110).

Die Sicherheit der Differentialdiagnose zwischen IHC und EHV wird mit ca. 70 % angegeben (50, 26). BIANCHI et al. (10) konnten allein auf Grund histologischer Kriterien den EHV mit 76 %iger und die IHC mit 85 %iger Sicherheit bei 157 Biopsien diagnostizieren.

Eine zusätzliche Sicherung der Diagnose erlauben weitere Untersuchungsmethoden, die jedoch eine strenge Indikationsstellung erfordern, in zweifelhaften Fällen jedoch stets Vorrang vor einer exploratorischen Laparatomie genießen sollten.

Die Laparoskopie gilt als zuverlässigste Methode (74), sie sollte nach LINDNER (73) wegen der Gefahr der galligen Peritonitis nach einer Leberblindpunktion im Falle des EHV bei hochgradig ikterischen Patienten bevorzugt werden.

BEAL (6) empfiehlt das perkutane Cholangiogramm oder die Leberszintigraphie.

LEAVI (71) berichtet über gute Erfahrungen in der Differentialdiagnose zwischen IHC und EHV mit dem Radio- Bengalrosa Test vor und nach Prednisolonverabreichung.

In den meisten Fällen kann durch die Ausschöpfung diagnostischer Möglichkeiten und eine abwartenden, chirurgische Indikationsstellung heute die fehlindizierte Operation des Hepatitiskranken ausgeschlossen werden.

2.13. Die Basistherapie der CH unterscheidet sich nicht von der der ikterischen Hepatitis (159), deren Grundsätze, bis auf den der absoluten Bettruhe und des Alkoholverzichts, kritisch revidiert und liberalisiert wurden (83).

Während in der Behandlung der ikterischen Hepatitis, von wenigen Ausnahmen abgesehen (z.B. 89), seit langem von der Steroidtherapie abgegangen wurde, gilt die länger anhaltende IHC bei der VH nach verbreiteter Auffassung als echte Corticoidindikation (76, 80, 83, 121, 151).

THALER (151) empfiehlt Prednisolon für 3 Wochen, initial 30 mg/die, lang-

sam abbauend, MARKOFF (80) dagegen einen "protrahierten Prednisonstoß", beginnend mit 50 mg täglich, die entsprechend der Normalisierungstendenz der Transaminasen abgebaut werden, wobei die Gesamtmenge des verabreichten Prednisons 1.000 mg nicht überschreiten soll.

Die Ansichten über die Wirkung von Corticoiden bei der CH sind geteilt. Während MARTINI et al. (83) den Steroiden lediglich einen, den Krankheitsverlauf maskierenden "white- wash" (Übertünchungs-)effekt zubilligt, hält THALER (151) eine echte, kurative Steroidwirkung für möglich.

MARKOFF (80) weist auf eine Verstärkung des Malabsorptionssyndroms der Hepatitis und die Gefahr septischer Coli- Infekte als auf die, neben den üblichen, bekannten Corticoid- Nebenwirkungen, häufigen Komplikationen der Corticoidtherapie bei IHC hin. THALER (151) beobachtete als Steroid- effekt neben der Leukocytose eine langanhaltende Persistenz der periportalen entzündlichen Reaktion.

Eine zusammenfassende Bemerkung über die Steroidtherapie bei der VH findet sich bei EISENBURG (33).

- 3.1.1. Gegenstand der vorliegenden eigenen Untersuchungen über die IHC bei der akuten VH ist das Krankengut der Infektionsstation der I. Medizinischen Klinik der Universität München.
- 3.1.2. Berücksichtigt wurden Patienten, die wegen akuter VH in der Zeit vom 1.1.1967 bis 31.12.1970 zur stationären Behandlung aufgenommen wurden.
- 3.1.3. Für die vorliegende Untersuchung wurden solche Patienten ausgewählt, bei denen eine akute VH anamnestisch, klinisch, biochemisch und durch feingewebliche Untersuchung eines, im akuten Stadium der Krankheit gewonnenen Leberbiopsiematerials gesichert werden konnte. Von der Untersuchung ausgeschlossen blieben jene Patienten, bei denen die Hepatitis-symptome bei Klinikaufnahme bereits länger als vier Wochen bestanden, ohne daß aus diesem vorausgegangenen Zeitraum biochemische oder histologische Untersuchungsbefunde vorlagen.
- Alle Patienten wurden nach den gleichen therapeutischen Richtlinien behandelt:
- strenge Bettruhe bis zum Eintritt der biochemischen Heilung, leichte Kost, jedoch keine strengen diätetischen Restriktionen ("Leberdiät"),
 - medikamentös: Choleretika, Verdauungsenzymsubstitution, bei Bedarf Antipruriginosa, keine sogenannten "Leberpräparate". Infusionen wurden nur bei hochgradigem und langdauerndem Ikterus, bei Zeichen drohenden Leberversagens sowie bei Zuständen drohender Mangel- bzw. Unterernährung wegen absoluter Appetitlosigkeit angewandt.
 - Kortikosteroide blieben auf zwei Indikationen beschränkt:
 1. Drohendes Koma (Präkoma),
 2. Ausgeprägte, langanhaltende (> 3 Wochen) Cholestase.
- 3.1.4. Grundlage der klinischen Beurteilung bildet die Auswertung der einheitlich und themenorientiert programmiert angelegten Krankengeschichten hinsichtlich Anamnese, Aufnahmebefund, wöchentliche Laboruntersuchungen, regelmäßig entnommene Lebergewebsproben, Entlassungsbefund

bzw. Sektionsprotokoll sowie die Ergebnisse späterer ambulanter Kontrolluntersuchungen bis zu viereinhalb Jahren nach der akuten Erkrankungsphase. Die Verlaufsbeefunde einzelner Patienten, die vor dem Eintritt völliger Heilung entlassen worden waren, wurden in allen Fällen von der weiterbehandelnden Stelle eingeholt.

3.1.5. Die Auswertung der morphologischen Befunde basiert auf einer erneuten Sichtung der Leberstanzzyylinder der Patienten mit akuter VH. Alle histologischen Schnitte, in denen sich eine Cholestase zeigte, wurden einer eingehenden Untersuchung unterzogen (vergl. Schema 4, S. 57).

3.2.1. Die Krankengeschichten aller Patienten, die wegen einer akuten VH innerhalb des angegebenen vierjährigen Untersuchungszeitraumes zur stationären Aufnahme kamen, wurden zunächst auf die Manifestation eines klinischen Cholestasesyndroms bzw. biochemischer Cholestasezeichen hin durchgesehen. Berücksichtigt wurden dabei:

Pruritus, Schmerzen im re. Hypochondrium,

Urinuntersuchung (Bilirubin, Urobilinogen),

Laboruntersuchungen: Bilirubin (gesamt und direkt),

SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase, Cholesterin, Serumeisen.

Das Vorhandensein eines klinischen und biochemischen Cholestasebilds wurde angenommen, wenn mindestens drei der folgenden vier Kriterien gleichzeitig erfüllt waren:

1. Deutlicher, länger als eine Woche anhaltender, generalisierter Pruritus,
2. Aldehydprobe auf Urobilinogen in der Wärme und Kälte negativ,
3. Erhöhung des Gesamt-Bilirubins auf über 12 mg/100 ml,
4. Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase auf über 100 mU.

Alle Laboruntersuchungen wurden, neben weiteren Proben wie Harnstatus, Thymol, Elektrophorese, BKS, Cholinesterase und anderen bei jedem Patienten im Abstand von jeweils einer Woche durchgeführt, bei besonderer Indikation auch kurzfristiger. Die Erstuntersuchung der Patienten zu Beginn der stationären Behandlung umfaßte z.T. zusätz-

liche Untersuchungen wie die Bestimmung des LE- Faktors, des Rheuma Faktors, des ASL- Titters, der Immunelektrophorese, sowie des Serum-Fe.

Die Kontrolle des Blutbildes erfolgte in 14-tägigen Abständen.

3.2.2. Unabhängig vom Ergebnis der Auswertung der Krankengeschichten wurden die histologischen Schnitte der Leberbiopsien (pro Patient und Biopsie i.A. jeweils 1 HE-, 1 van Gieson- und 1 Fe- Färbung) auf das Auftreten histologischer Cholestase- Kriterien hin lichtmikroskopisch untersucht, wobei nach dem Ausmaß der Veränderungen zwischen 3 Schweregraden (I - III) unterschieden wurde. Die histologischen Schweregrade wurden folgendermaßen definiert:

I. Gallepigment in den Hepatozyten und nur vereinzelte Zylinder in den Kanalikuli, vorwiegend Läppchen- zentral.

("Nach Cholestase muß gesucht werden").

II. Wie I., jedoch zahlreichere Zylinder in den Kanalikuli, Tendenz zur Ausbreitung in die Läppchenperipherie.

("Offensichtliche Cholestase").

III. Wie II., zusätzlich biliäre Nekrosen (Galleinfarkte), sowie vereinzelt Gallezylinder in den Duktuli.

("Cholestase steht im Vordergrund der pathologischen Veränderungen").

Die gallige Imprägnierung von Hepatozyten, ohne Nachweis von Gallezylindern - entsprechend einem Ikterus der Leber - wurden nicht als histologische Cholestase bewertet.

Fast alle Patienten wurden während des stationären Aufenthaltes mehrmals biotisch untersucht, der zeitliche Abstand zwischen den Punktionen betrug 2 bis 12 Wochen, im Mittel 7,6 Wochen.

3.2.3. Alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Hepatiserkrankung klinische, biochemische oder histologische Kriterien der Cholestase (wie oben definiert) aufwiesen, wurden als Fälle von akuter VH mit IHC einer weitergehenden Analyse, aller verfügbaren Daten unterzogen. Nach dem Grad der Ausprägung, der Dauer und dem gleich-

zeitigen Auftreten klinisch- biochemischer sowie histologischer Cholestasekriterien wurden folgende 3 Gruppen voneinander abgegrenzt:

Gruppe A: Patienten mit akuter VH, bei denen sich die Cholestase nur in der Histologie manifestierte, jedoch klinische und biochemische Cholestasezeichen fehlten, bzw. nur schwach und flüchtig ausgeprägt waren. Diese Form wird als Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase bezeichnet.

Gruppe B: Patienten mit akuter VH, bei denen sich eine typische IHC bei 2 aufeinander folgenden klinisch- biochemischen und in mindestens einer bioptischen Untersuchung fanden. Diese Form wird als Hepatitis mit cholestatischem Einschlag bezeichnet.

Gruppe C: Patienten mit akuter VH, bei denen die IHC bei 3 und mehr aufeinander folgenden klinisch- biochemischen Kontrollen nachgewiesen werden konnte und das klinische Krankheitsbild beherrschte. Diese Form wird als cholestatische Hepatitis bezeichnet.

Die Patienten der Gruppe B und C erfüllen die unter 3.2.1. und 3.2.2. aufgestellten Anforderungen für die Diagnose der Cholestase. Die beiden Gruppen B und C werden daher als cholestatische Verlaufsformen der Hepatitis der Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase, bei der es nicht zum Vollbild einer Cholestase kommt, gegenübergestellt. Ein Auftreten klinisch- biochemischer Cholestase ohne einen gleichzeitigen, positiven histologischen Cholestasebefund wurde nicht beobachtet.

3.3.1. Alle Daten der Patienten der Gruppe A - C, sowie einige Daten der Patienten mit rein ikterischer Verlaufsform wurden, in Zahlen verschlüsselt auf Auswertungsbögen übertragen, die als Lochkartenvorlagen dienten (Muster siehe Schemata 2, 3, 4). Nach diesen Vorlagen wurden die Daten auf insgesamt 2.600 Normlochkarten eingespeichert.

3.3.2. Die Ermittlung von Ergebnissen über Alter, Geschlecht, Anamnese,

464748495051525354555657585960616263646566676869707172737475767778798081828384858687888990	Konsistenz b.Aufnahme Milzvergrößerung Leberhautzeichen Allergische Phänomene Hepatozerebr. Symptome Leberzerfallsskoma Aszites Hämorrhag. Diathese Foetor hepaticus Körperliche Belastung Alkoholbelastung Diät Medikamente (hepatotox. Klinische Heilung Biochemische Heilung Histologische Heilung Tod " nach Wochen Steroidmedikation " nach Wochen Zeitpunkt 1. Biopsie Biopsien, stationär Biopsien, ambulant Ambulante Kontrollen Dauer der ambulanten Überwachung (Monate)
--	---

1	Kartenart
2	Jahr
3	Monat
4	Kartennummer
5	Woche
6	Kennzahl des
7	Patienten
8	Gruppe
9	Dauer des stat. Aufent-
10	haltes (in Wochen)
11	FA: Leberkrankheiten
12	FA: Hepatitis
13	Infektionsmodus
14	Inkubationszeit in
15	Wochen
16	Krank v. Klinikaufnahme
17	Anikterische Phase
18	Fehlidiagnose/Operation
19	Diabetes
20	Alkoholabusus, leicht
21	Alkoholabusus, schwer
22	Endokrinopathie
23	Fehlernährung
24	Frühere Lebererkrankung
25	Chron. kardiale Störung
26	Medikamente, Sonstiges
27	Anzahl 19 - 26
28	Alter
29	Vorbest. Hepatopathie
30	Op. wegen and. Erkr.
31	Begleiterkrankungen
32	Graviditas, Puerperium
33	Fehlende Frühbehandlung
34	Fehlindizierte Operation
35	Anzahl 28 - 34
36	Abgeschlagenheit
37	Arthralgien
38	Gastrointestinale Sympt.
39	Tracheobronchiale Sympt.
40	Fieber
41	Erbrechen
42	Generalisierter Pruritus
43	Hämorrhag. Diathese
44	Anzahl 36 - 43
45	Lebergröße b. Aufnahme

Lochvorlage Personalkarte (Karte 1)

Schema 2: Muster der Lochkartenvorlage der Personalkarte.

[illegible]

1	Kartenart
2	Jahr
3	Monat
4	Kartennummer
5	Woche
6	
7	Kennzahl des
8	Patienten
9	Gruppe
10	stationär/ ambulant
11	EKS, 1. Std.
12	EKS, 2. Std.
13	Albumin
14	Alpha 1 - Globulin
15	Alpha 2 - Globulin
16	Beta - Globulin
17	Gamma - Globulin
18	Gesamteiweiß
19	Prothrombinindex (Quick)
20	Thymol
21	Gesamt - Bilirubin
22	im Serum
23	Bilirubin, direkt
24	log. SGOT
25	log. SGPT
26	De Ritis - Quotient
27	Cholinesterase
28	Alkalische Phosphatase
29	Urobilinogen (Harn)
30	Urobilin (Harn)
31	Bilirubin (Harn)
32	Serum - Fe.
33	LE - Faktor
34	Rheuma - Faktor
35	ASL
36	Gamma - A - Globulin
37	Gamma - G - Globulin
38	Gamma - M - Globulin
39	Cholesterin
40	Cholesterinester
41	Gesamtlipide
42	Leukozyten
43	Lymphozyten
44	Thrombozyten
45	"
46	Biopsie durchgeführt

Lochvorlage Befundkarte (Karte 2)

Schema 3: Muster der Lochkartenvorlage der Befundkarte.

46	Mittelwert 43 - 45
47	Cholestase, zentrolob.
48	Wucherung d. Gallengänge
49	Entzündliche Infiltrate
50	Mittelwert 47 - 49
51	Perisklerose
52	Gallenseen
53	Fett
54	Eisenspeicherung
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	
90	

1	Kartenart
2	Jahr
3	Monat
4	Kartennummer
5	Woche
6	Kennzahl des
7	Patienten
8	Gruppe
9	Gesamtzahl der Biopsien
10	des Patienten
11	Biopsiezeitpunkt (Woche
12	n. Ikterusmanifestation)
13	Albumin
14	Alpha - 1 Globulin
15	Alpha - 2 Globulin
16	Beta - Globulin
17	Gamma - Globulin
18	Gesamtbilirubin
19	im Serum
20	Gesamteiweiß
21	Thymol
22	log. SGOT
23	log. SGPT
24	De Ritis - Quotient
25	Cholinesterase
26	Alkalische Phosphatase
27	Organaufbau, erhalten ?
28	Zirrhotischer Umbau
29	Fibrose, lobulär
30	Fibrose, portal
31	Mittelwert 28 - 30
32	Kernpolymorphie
33	Ballonisierung des Zyto.
34	Einzelzellnekrosen
35	Lytische Nekrosen
36	Randnekrosen
37	Mittelwert 32 - 36
38	Lymphozyten Lobulus
39	KUPFFER'zellwucherung
40	Histiozyten Lobulus
41	Granulozyten Lobulus
42	Mittelwert 38 - 41
43	Lymphozyten portal
44	Eosinophile portal
45	Neutrophile portal

Lochvorlage Histologiekarte (Karte 3)

Schema 4: Muster der Lochkartenvorlage der Histologiekarte.

Aufnahmebefund, regelmäßige biochemische und histologische Kontrollen, Entlassungsbefund, ambulante Untersuchungen, sowie Früh- und Spätprognose der Patienten erfolgte sowohl durch die Auswertung der Karten im Sorter, wie auch mit dem Rechner IBM 1130, mit dem insbesondere Minima-, Maximaberechnungen und Verlaufskontrollen angefertigt wurden.

3.4.1. Während des vierjährigen Untersuchungszeitraums wurden insgesamt 269 Fälle akuter VH beobachtet.

Weitere 50 Patienten, die wegen einer VH stationär behandelt wurden, blieben in der Untersuchung unberücksichtigt, da:

1. entweder die Hepatitis bei Klinikaufnahme länger als 4 Wochen bestand, ohne daß aus diesem Zeitraum biochemische oder histologische Untersuchungsergebnisse vorlagen oder
2. es sich bei der Erkrankung bereits um chronische Hepatitiden handelte oder
3. die histologische Untersuchung entweder wegen Verweigerung des Einverständnisses zur Leberblindpunktion oder wegen bestehender Kontraindikationen gegen die Biopsie (z.B. hämorrhagische Diathese, Antikoagulantientherapie) nicht möglich war.

Tabelle 5 zeigt, nach Jahren aufgegliedert, den Anteil 5 verschiedener Verlaufsformen der akuten VH in dem untersuchten Patientenkollektiv.

Die 7 anikterischen Verläufe, bei denen das Gesamt- Bilirubin nicht über 2,00 mg/100 ml anstieg, können nicht als repräsentativ für den Anteil der anikterischen Hepatitis an der Hepatitis- Gesamtmorbidität gewertet werden. Die zur Beobachtung gekommenen 7 Fälle sind zu- meist zufällig, anlässlich einer Blutspende oder der klinischen Durch- untersuchung diagnostiziert worden. Es handelte sich um 3 Männer und 4 Frauen, ihr Durchschnittsalter betrug 34 Jahre.

Wegen der großen Dunkelziffer anikterischer Hepatitis-erkrankungen wurden die Prozentzahlen der cholestatischen Varianten auf das Kollektiv der 262 ikterischen Hepatitis- Patienten bezogen. Die Ergebnisse

Tabelle 5

Übersicht über Patientenzahl und Geschlechtsverteilung verschiedener Verlaufsformen der akuten Virushepatitis im Untersuchungszeitraum 1967 - 1970:

Jahr:	Verlaufsform:															
	Anikterisch		Ikterisch ohne Cholestase		Gruppe A			Gruppe B			Gruppe C					
					Gesamt			Männl.			Weibl.			Ges.		
1967	63	2	2	14	23	37	3	5	8	2	5	7	1	8	9	
1968	55	2	1	3	6	14	20	8	7	15	4	3	7	3	7	10
1969	70	2	2	15	16	31	14	5	19	3	2	5	4	9	13	
1970	81			14	20	34	6	9	15	7	7	14	10	8	18	
Ges.: 269		4	3	7	49	73	122	31	26	57	16	17	33	18	32	50

Tabelle 6

Akute, ikterische Virushepatitis: Übersicht über rel. Häufigkeit und Geschlechtsverteilung von vier verschiedenen Verlaufsformen:

Verlaufsform:	Ges. Anzahl der Pat.	% Anteil an Hepatitispat.	Männlich Anzahl	% Anteil	Weiblich Anzahl	% Anteil
Akute, ikterische Hepatitis ohne nachweisbare Cholestase:	122	46,5	49	40	73	60
Gruppe A: Akute, ikterische Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase:	57	22	31	54	26	46
Gruppe B: Akute, ikterische Hepatitis mit cholestatischem Einschlag:	33	12,5	16	49	17	51
Gruppe C: Cholestatische Verlaufsform der akuten, ikterischen Hepatitis:	50	19	18	36	32	64

sind in Tabelle 6 dargestellt. Es zeigt sich, daß eine histologische Cholestase (Gruppen A - C) in der Mehrzahl (53,5 %) der ikterisch verlaufenden Hepatitiden nachweisbar war. In 22 % der ikterischen Hepatitiserkrankungen ist die Cholestase ein flüchtiges Ereignis, sie ist lediglich histologisch nachweisbar und ein klinisches und ein biochemisches Verschlußsyndrom wird hierbei nicht beobachtet. 12,5 % der Patienten entwickeln kurzfristig das Vollbild der Cholestase und nur rund ein Drittel (19 % von 53 %) der Hepatitispatienten mit Cholestasemanifestation zeigen einen protrahiert-cholestatischen Verlauf.

Das histologische Verschlußsyndrom wird bei der VH häufiger (140 von 262 Patienten) als ein klinisch-biochemisches (83 von 262 Patienten) beobachtet. Patienten mit klinisch-biochemischen Cholestasezeichen wiesen stets auch die histologischen Cholestasekriterien auf, während in 22 % der ikterischen Verläufe, was 41 % der Erkrankungen mit nachgewiesener Cholestase ausmacht, die histologische Cholestase ohne klinisch-biochemisches Äquivalent blieb.

Es muß daher, wie bereits von anderen Autoren vorgeschlagen (2, 32, 50, 76) zwischen der flüchtigen Cholestasereaktion und der, durch das Verschlußsyndrom geprägten, cholestatischen Verlaufsform der Hepatitis unterschieden werden.

3.4.2. Von den 262 Hepatitiskranken waren 114 Männer und 148 Frauen, das Geschlechtsverhältnis Männer:Frauen betrug 43,5 : 56,5. Es wurden also 13 % mehr Frauen als Männer wegen einer akuten VH stationär behandelt. Während in den Gruppen A und B der Anteil beider Geschlechter ungefähr gleich war, fand sich bei den rein ikterischen Verläufen ein mäßiges (60:40), bei der cholestatischen Hepatitis (Gruppe C) dagegen mit 64:36 ein deutliches Überwiegen der weiblichen Patienten. Damit konnten die Angaben von ELIAKIM et al (35) und ENRIQUEZ et al (36) vollauf bestätigt werden.

3.4.3. Die Tabelle 7 zeigt Gesamtanteil und Geschlechtsverteilung einzelner Lebensdekaden an 5 verschiedenen Verlaufsformen für 269 Fälle

akuter VH. Abbildung 1 veranschaulicht die Hepatitismorbidität verschiedener Lebensalter in dem untersuchten Patientengut. Das mittlere Lebensalter der 269 Patienten beträgt 39,8 Jahre, die Patienten mit rein ikterischem Verlauf waren im Durchschnitt 38 Jahre, die der Gruppe A 37,6, die der Gruppe B 39,2 und die der Gruppe C 48,5 Jahre alt. Wie aus der Abbildung 1 ersichtlich, ist jenseits des 40. Lebensjahres die Hepatitismorbidität des weiblichen Geschlechtes deutlich höher, als die des männlichen, eine Tatsache, die durch die höhere Operationshäufigkeit und die damit verbundene Infektionsgefahr bei Frauen im höheren Lebensalter nur unzulänglich erklärt wird.

Die Beziehung von Lebensalter und der Neigung zur cholestatischen Verlaufsform wird deutlich, wenn die Zahl der VH-Erkrankungen mit IHC zur Gesamtfallzahl der jeweiligen Lebensdekade ins Verhältnis gesetzt wird. Dies zeigt die Abb. 2. Es läßt sich eine sichere Korrelation von Lebensalter zum Auftreten einer IHC im Verlaufe einer VH demonstrieren. Diese Verhältnisse werden noch deutlicher, wenn die beiden Gruppen rein ikterisch und A, den Gruppen B und C gegenübergestellt werden, was in der Abb. 3 geschieht. Die Tabelle 7 demonstriert, daß die in den Abb. 2 und 3 aufgezeigte Abhängigkeit von Lebensalter zu cholestatischer Verlaufsform in gleicher Weise für beide Geschlechter gilt. Die Tabelle 8 zeigt die Häufigkeit der cholestatischen Verlaufsform (Gruppen B und C) in den verschiedenen Lebensdekaden.

3.4.4. Die Familienanamnese läßt keine Unterschiede zwischen den Gruppen B und C erkennen, Lebererkrankungen fanden sich in 15 % bzw. 12 %, eine Hepatitis in 7,5 % bzw. 8 %. Diese Angaben unterscheiden sich auch nicht von denen bei gewöhnlicher, ikterischer Hepatitis bzw. Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase, bei denen sich in 11 % bzw. 9 % eine Hepatitis in der Familienanamnese eruieren ließ.

3.4.5. Über den Infektionsmodus der Hepatitis sind nur in beschränktem Umfang exakte Aussagen möglich. Das Vorliegen einer Serumhepatitis wurde angenommen, wenn der Hepatitiserkrankung im Abstand von 2 - 26 Wochen die parenterale Gabe von Blut bzw. Blutbestandteilen, Injek-

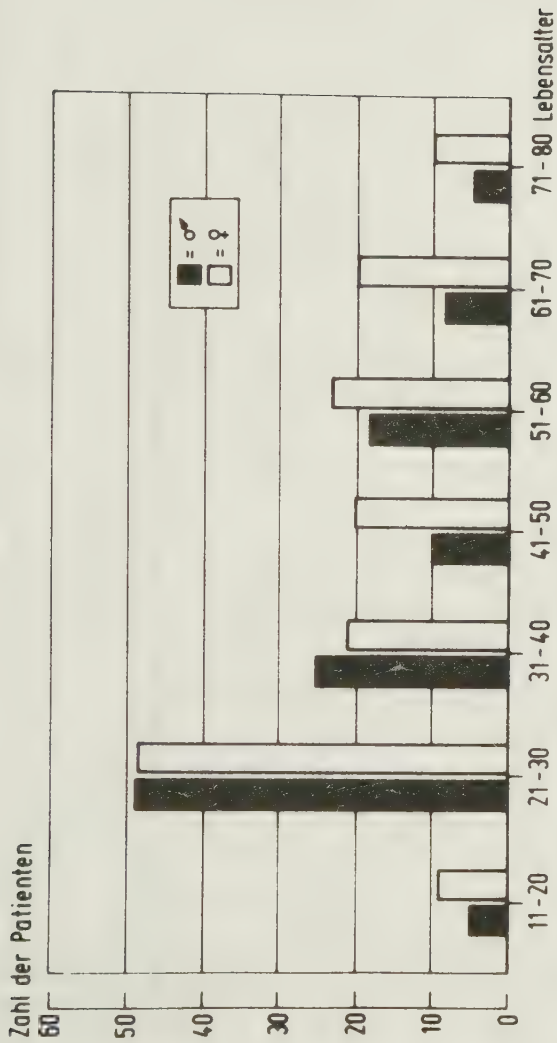


Abb.1: ALTERS-UND GESCHLECHTSVERTEILUNG VON PATIENTEN MIT AKUTER VIRUSHEPATITIS (n= 269)

% Anteil an der Patientenzahl der jew Lebensdekade

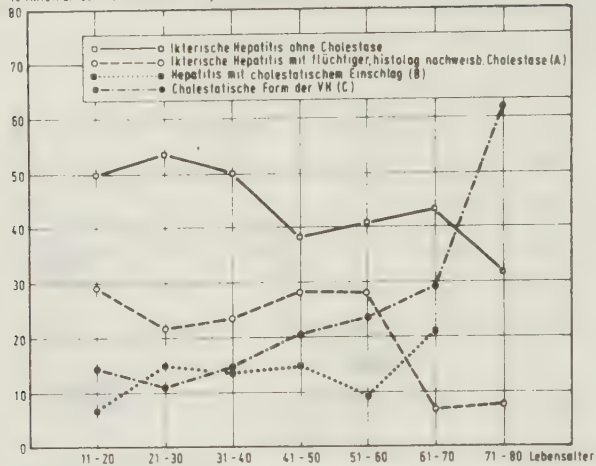


Abb. 2 Beziehung zwischen Lebensalter und Verlauf der akuten ikterischen VH

% Anteil an der Patientenzahl der jew Lebensdekade

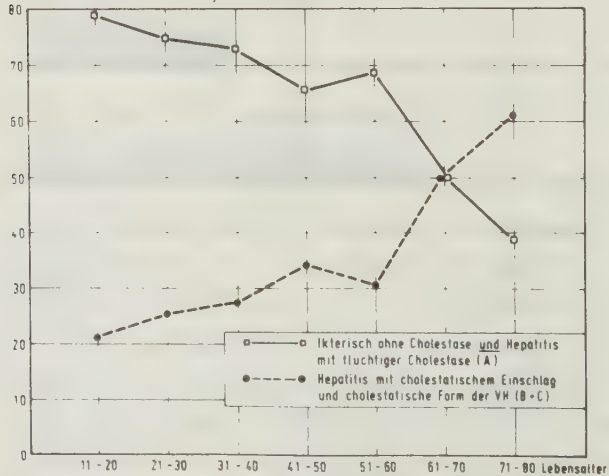


Abb. 3 Beziehung zwischen Lebensalter und cholestatischem Verlauf der akuten Virus-Hepatitis

Tabelle 7

Verteilung von 5 Verlaufsformen der akuten Virushepatitis in 7 verschiedenen Altersgruppen der Patienten; Geschlechtsverteilung innerhalb der Altersgruppen sowie der Verlaufsformen und prozentualer Anteil der einzelnen Verlaufsformen innerhalb einer Altersklasse.

Altersklasse: (Jahre)	Verlaufsform:													
	Anikterisch		Ikt.o.Cholestase		Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C					
	Mnl.Wbl.Anz.	Rel.%	Mnl.Wbl.	Anz.	Rel.%	Mnl.Wbl.	Anz.	Rel.%	Mnl.Wbl.	Anz.	Rel.%	Mnl.Wbl.	Anz.	Rel.%
11 - 20			4	3	7	50	1	3	4	29		1	1	7
21 - 30	2	3	5	21	27	48	53	11	9	20	22	8	5	13
31 - 40				12	12	24	50	8	3	11	23	3	3	6
41 - 50	1		1	2	9	11	38	4	4	8	28	1	3	4
51 - 60	1		1	4	12	16	41	7	4	11	28	2	1	3
61 - 70				5	7	12	43		2	2	7	2	4	6
71 - 80				1	3	4	31		1	1	7,5		3	5
Gesamt:	4	3	7	49	73	122	31	26	57	16	17	33	18	32
													50	

tionen oder eine Operation vorausgegangen waren. Entsprechend wurde eine Erkrankung als epidemische Hepatitis angesehen, wenn der Erkrankte innerhalb einer Inkubationszeit von 2 - 10 Wochen nachweislichen Kontakt mit Hepatitiskranken hatte oder eine enterale Infektion auf Grund der Anamnese (z.B. Reisen in Endemiegebiete, kleinere lokalisierte Epidemien) wahrscheinlich erschien. Bei einer großen Zahl von Patienten war der Infektionsweg nicht mit hinreichender Sicherheit zu klären. In diese Gruppe wurde auch die beträchtliche Anzahl von Kranken aus dem Heilberuf (Ärzte, Schwestern, med. techn. Assistentinnen) eingereicht, bei denen die Hepatitiserkrankung als Folge berufsbedingter Exposition aufgefaßt werden kann, ohne daß die Infektionsquelle immer im einzelnen abgrenzbar ist. Tabelle 9 veranschaulicht die Ergebnisse der Untersuchungen über den Infektionsmodus für die cholestatisch verlaufende Hepatitis. Faßt man die drei Gruppen des Infektionsmodus jeweils zusammen, so zeigt sich, daß sowohl bei der Hepatitis mit cholestatischem Einschlag wie bei der cholestatischen Hepatitis die Fälle mit unbekannter Infektionsquelle (63 % bzw. 66 %) in der Mehrzahl sind. Zu diesem Ergebnis mag bis zu einem gewissen Maß ein methodischer Fehler beitragen, der darin besteht, daß in der Gruppe der Erkrankungen mit unbekanntem Infektionsweg sich eine zweifellos große Zahl der sporadischen Fälle epidemischer Hepatitis verbergen. Ereignisse, die eine Serumhepatitis zur Folge haben können, sind anamnestisch ohne Zweifel leichter zu eruieren. Auf diesen Umstand kann das scheinbare Überwiegen der parenteral übertragenen Erkrankungen bei der cholestatisch verlaufenden Hepatitis in der vorliegenden Untersuchung zurückgeführt werden.

Der Anteil berufsbedingter Erkrankungen in den Gruppen B und C beträgt 15 % bzw. 12 %. Die Serumhepatitis hatte an der Gruppe B einen Anteil von 37 %, an der Gruppe C von 42 %. Nur bei einem Patienten mit cholestatischer Hepatitis ließ sich eine epidemische Hepatitis anamnestisch sichern.

Die in der Literatur angeführte größere Häufigkeit cholestatischer

Tabelle 8

Anzahl und rel. Anteil cholestatischer Verlaufsformen (Gruppen B und C) der akuten Virushepatitis in 7 Altersklassen. Häufigkeit bezogen auf ikterischer Verläufe (ohne anikterische Hepatitis), vgl. Text.

Altersklasse: (Jahre)	Gesamtzahl der ikter.Cholestatische Ver- Erkrankungen in der laufsformen				Männl. Patienten				Weibl. Patienten			
	Altersklasse:		Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil
11 - 20	14	3	21		3		33,3					
21 - 30	91	23	24		14	30	20					
31 - 40	48	13	27		6	23	32					
41 - 50	29	10	34,5		3	33,3	35					
51 - 60	39	12	31		5	32	30					
61 - 70	28	14	50		3	38	55					
71 - 80	13	8	61,5		3	75	56					

Tabelle 9

Infektionsmodus der cholestratisch verlaufenden Hepatitis (Gruppen B und C; 83 Patienten), vgl. Text:

Infektionsmodus bzw. Erkrankungstypus:	Cholestratische Verlaufsform:	
	Gruppe B Pat. Zahl % Anteil	Gruppe C Pat. Zahl % Anteil
Serumhepatitis (SH)		
Gabe von Blut bzw.-bestandteilen	7	21
Injektionen	2	6,5
Operationen	3	9,5
Epidemische Hepatitis (IH)		
Kontakt mit Hepatitis-kranken		1
Nahrungsmittel, Trinkwasser, Reisen in Endemiegebiete		2
Unbekannte Infektionsquelle		
Sporadische Fälle	16	48
Berufsbedingte Exposition	5	22
		6
		44
		12

Verläufe bei der Serumhepatitis (30, 35, 66, 137, 157, 159) ist wahrscheinlich durch den oben angeführten methodischen Fehler bedingt.

Werden die, in der vorliegenden Untersuchung zur Beobachtung gekommenen sporadischen Hepatitisserkrankungen als Fälle epidemischer Hepatitis gewertet, so ergibt sich in den beiden Gruppen B und C ein ausgeglichenes Verhältnis von epidemischer Hepatitis zu Serumhepatitis. Mit DOMBROWSKI et al. (25) läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen die Meinung vertreten, daß sich für die cholestatisch verlaufende Hepatitis ein Überwiegen der Serumhepatitis nicht sichern läßt.

Die Inkubationszeit der SH betrug im Mittel 11 Wochen (3 - 16 Wochen) für die Gruppe B und 10 Wochen (2 - 17 Wochen) für die Gruppe C.

3.4.6. Die anikterische Phase, definiert als Zeitraum vom Einsetzen der ersten subjektiven Krankheitszeichen bis zur Ikterusmanifestation, dauerte im Mittel 1,8 bzw. 1,9 Wochen bei den Patienten der Gruppen B bzw. C. Krankheitszeichen in Form subjektiver Frühsymptome bestanden bei allen Patienten. Bei der stationären Aufnahme war, nach anamnestischen Angaben der Patienten, ein Ikterus bereits im Mittel 1,7 bzw. 1,98 Tage bei den Patienten der Gruppe B bzw. C manifest. Bei der Ermittlung der Daten über die Krankheitsdauer vor Klinikaufnahme (anikt. Phase) sowie der Ikterusdauer vor Aufnahme wurden nur Patienten berücksichtigt, die wegen ihrer Hepatitis nicht bereits in auswärtiger Behandlung gestanden hatten.

3.4.7. Das Auftreten acht verschiedener Hepatitisprodromi wurde geprüft, die Tabelle 10 zeigt die Häufigkeit der einzelnen Frühsymptome bei cholestatisch verlaufender Hepatitis. Abb. 4 veranschaulicht, in welcher Häufung sich die Symptome bei den Patienten fanden. Wie aus der Tabelle 10 hervorgeht, finden sich in der Häufigkeit der Frühsymptome deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen B und C für das Auftreten eines generalisierten Pruritus, der bei der cholestatischen Hepatitis fast doppelt so häufig auftritt (64 %), wie bei der Hepatitis mit cholestatischen Einschlag (36 %). Noch wesentlich geringer ist die Zahl der Fälle mit ausgeprägtem Pruritus bei der ikterischen Hepa-

Tabelle 10

Häufigkeit typischer Hepatitisprodromi bei cholestatisch verlaufender Hepatitis:

Symptom:	Gruppe B 33 Pat.		Gruppe C 50 Pat.		Cholest. Ver- laufsformen insges. (B u. C); 83 Pat.	
	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil
Abgeschlagenheit	33	100	48	96	81	98
Gastrointest. Beschwerden	30	90	48	96	78	94
Generalisierter Pruritus	12	36	32	64	44	53
Arthralgien	14	42	21	42	32	39
Erbrechen	16	49	14	28	30	36
Fieber	7	21	17	34	24	29
Blutungsneigung	5	15	6	12	11	13
Tracheobronchiale Symptome	2	6	3	6	5	6

titis ohne IHC (18 %) bzw. der Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase (20 %). Wie auch von anderen Untersuchern (13, 25, 50, 66, 79, 155) festgestellt, konnte in der vorliegenden Untersuchung ein generalisierter Pruritus bei cholestatischer Verlaufsform im Mittel ca. 3 mal häufiger als bei rein ikterischer Verlaufsform gefunden werden. Dieses Symptom war, wie auch die Cholestase (s.u.) stets schon zu Beginn der ikterischen Phase manifest.

Erbrechen wurde von den Patienten der Gruppe B häufiger angegeben, während Fieber im Prodromalstadium bei Patienten mit cholestatischer Hepatitis etwas häufiger auftrat.

Die Abb. 4 zeigt, daß die meisten Patienten drei (24 %) bzw. vier (34 %) der untersuchten Prodromi angeben konnten.

3.4.8. Bei allen 83 Patienten mit cholestatischer Verlaufsform der VH war die Leber bei Aufnahme palpabel, 5 Patienten hatten eine geringe (1 QF), 36 Patienten eine deutliche (2 QF), 39 Patienten eine ausgeprägte (3 QF) und 5 Patienten eine hochgradige (4 QF) Hepatomegalie. Die Konsistenz der Leber wurde meist als derb (47 Patienten) oder vermehrt (34 Patienten) beurteilt. Nur bei 2 Patienten konnte keine Konsistenzvermehrung festgestellt werden. Hinsichtlich des Tastbefundes bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen B und C. Eine Milzvergrößerung wurde bei den Patienten der Gruppe C mehr als doppelt so häufig (18 % gegenüber 7,5 %) als bei denen der Gruppe B festgestellt. Desgleichen wiesen Patienten der Gruppe C mehr als zweimal häufiger (38 % gegenüber 18,5 %) Leberhautzeichen auf. Allergische Phänomene kamen bei 4 Patienten zur Beobachtung.

3.4.9. Gemessen an der durchschnittlichen Dauer des stationären Aufenthaltes hatten die Patienten mit cholestatischer Verlaufsform gegenüber denen mit ikterischer bzw. nur flüchtig cholestatisch verlaufener Hepatitis eine deutlich schlechtere Frühprognose. Unberücksichtigt blieben bei der Berechnung der mittleren Dauer des stationären Aufenthaltes (vergl. Abb. 5) jene Patienten, die während des Krankenhausaufenthaltes verstarben, vor Erreichen der klinischen Heilung entlassen

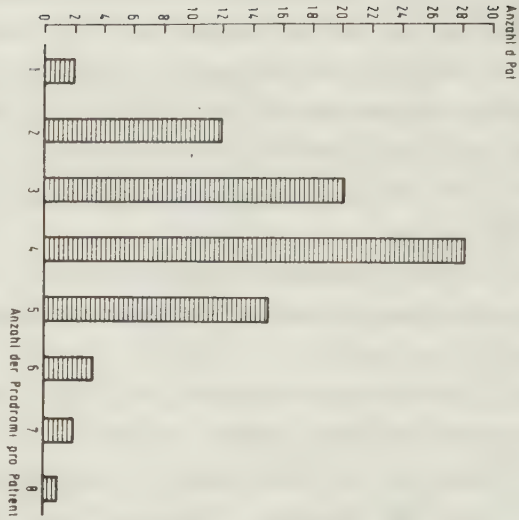


Abb 4: Frühsymptomatik der cholestatisch verlaufenden Hepatitis - Anzahl subjektiver Frühsymptome pro Patient - 83 Pat mit cholestat Verlaufsform (B+C)

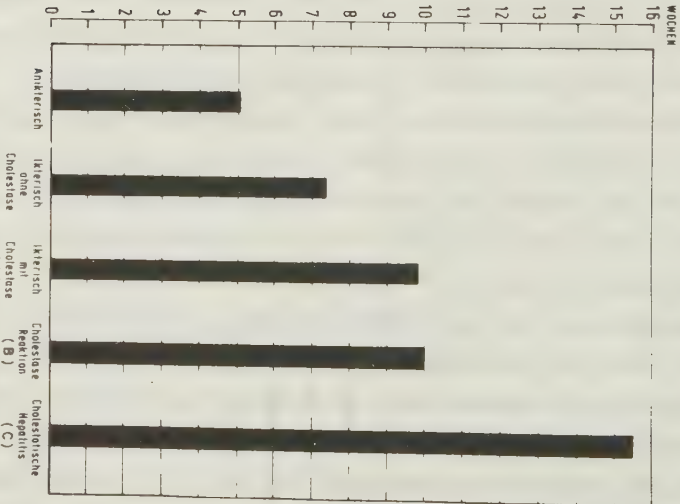


Abb 5: Frühsymptomatik der akuten Hepatitis mit verschiedenen Verlaufsformen der akuten VH

VERLAUFSMÖGLICHKEITEN DER AKUT. VIRUSHEPATITIS

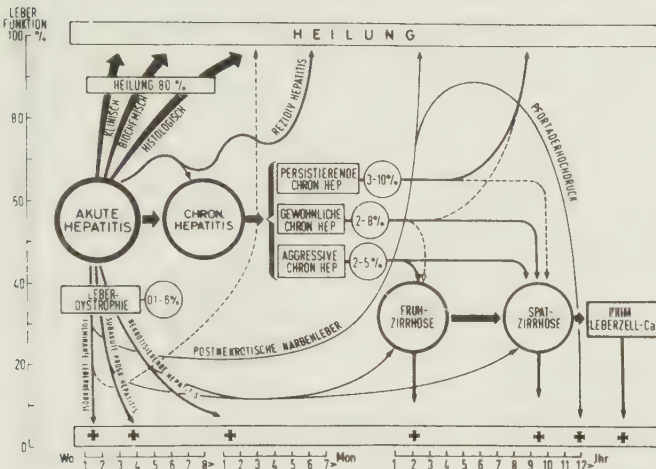


Abbildung 6: Verlaufsmöglichkeiten der akuten Virushepatitis (nach EISENBURG).

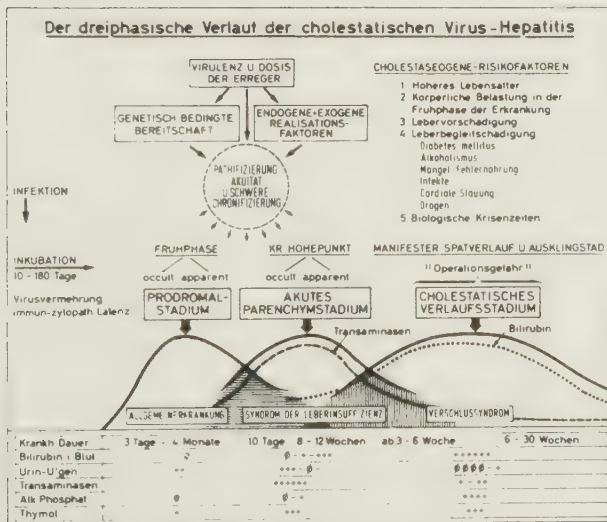


Abbildung 7: Der dreiphasische Verlauf der cholestatischen Virus-Hepatitis (nach EISENBURG).

Tabelle 11

Häufigkeit von Komplikationen des klinischen Verlaufes der cholestatischen Verlaufsformen der akuten Virushepatitis.

Art der Komplikation:	Gruppe B		Gruppe C		Cholest. Ver- laufsformen insges. (B u. C)	
	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil	Anzahl	% Anteil
Hepatocerebrale Symptome (Stupor, Präkoma)	5	15	11	22	16	19
Leberzerfallskoma			6	12	6	7
Aszites	1	3	7	14	8	10
Hämorrhagische Diathese	14	43	21	42	35	42
Foetor hepaticus	5	15	12	24	17	21

Tabelle 12

Häufigkeit vorbestehender Lebertorschädigungen (auf Grund anamnestischer Daten) bei cholestatischer Verlaufsform der akuten Virushepatitis. (Gruppen B u. C, 83 Patienten).

Art der Lebertorschädigung:	Häufigkeit:	
	Zahl der Pat.	% Anteil
Diabetes mellitus (manifest)	5	6
Alkoholkonsum, leicht	20	24
Alkoholkonsum, schwer	3	3,6
Endokrinopathien	2	2,4
Fehlernährung	2	2,4
Frühere Lebererkrankungen	16	19
Chronisch kardiale Stauung	14	17
Einnahme potentiell hepatotoxischer Medikamente	9	11

Tabelle 13

Verteilung der, als Anhalt für einen vorbestehenden Leberschaden bewerteten anamnestischen Daten bei Patienten mit cholestatischer Verlaufsform der akuten Virushepatitis. (Gruppen B u. C, 83 Patienten).

Anzahl der Lebertorschäden pro Patient:	Anteil am Patientengut	
	Zahl der Pat.	% Anteil
0	34	41
1	31	37
2	14	17
3	4	5

oder verlegt wurden oder deren stationäre Behandlung wegen anderer, Hepatitis-unabhängiger Leiden verordnet oder verlängert wurde. Für das so ausgewählte Patientenkollektiv kann der Entlassungszeitpunkt gleichgesetzt werden mit dem Eintritt der biochemischen Heilung, da für diese Patienten die Normalisierung der Transaminasen und des Bilirubins die Voraussetzung zur Entlassung darstellte. Gegenüber den Patienten mit anikterischer Hepatitis blieben die mit cholestatische Verlaufsform mehr als dreimal und gegenüber der gewöhnlichen ikterischen Hepatitis mehr als doppelt so lang in stationärer Behandlung.

In jedem Fall bedeutete also das Auftreten einer Cholestase eine deutliche Belastung der Frühprognose. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit fast allen Untersuchungen in der bisherigen Literatur (4, 7, 35, 38, 55, 82, 99, 121, 123, 146, 155, 159). Zu einem gewissen Teil ist die schlechtere Frühprognose der cholestatischen Verlaufsform als Folge des höheren, mittleren Lebensalters der Patienten dieser Gruppe zu werten.

3.4.10. Der klinische Verlauf der cholestatischen Hepatitis war häufiger als der der Hepatitis mit cholestatischem Einschlag durch Komplikationen belastet, wie aus Tabelle 11 hervorgeht. Vor allem Präkoma, Zerfallskoma sowie Aszites kamen bei Patienten mit lang anhaltender Cholestase häufiger zur Beobachtung. Die häufigste Komplikation war in beiden Gruppen eine hämorrhagische Diathese. Diese Feststellungen bestätigen die Ergebnisse jener Untersucher (4, 38, 66, 69, 159), die nach Auftreten einer IHC einen schwereren klinischen Verlauf der Hepatitis-erkrankung beobachteten.

3.4.11. Nur geringe Unterschiede fanden sich in der Häufigkeit vorbestehender Leberschädigung, die auf Grund der Anamnese oder von Untersuchungsbefunden angenommen werden mußten, sowie der Zahl der Risikofaktoren zwischen den Gruppen B und C. Beide Gruppen erscheinen daher in den Tabellen 12 und 15 zusammengefaßt.

Lediglich den Risikofaktoren Alter, sowie fehlindizierte Operation kommt bei Patienten der Gruppe C eine wesentlich größere Bedeutung zu. Ein

Alter über 60 Jahre wiesen 32 % der Patienten der Gruppe C und nur 14 % der Gruppe B auf (vergl. Tabelle 7), 4 der Patienten (8 %) der Gruppe C wurden einer fehlindizierten Operation unterworfen, dagegen kein Patient der Gruppe B.

Der Anteil fehldiagnostizierter und auf Grund der Fehldiagnose operierter Patienten war im vorliegenden Untersuchungsgut mit 5 % aller cholestatisch verlaufenden, bzw. 1,5 % aller ikterischen Hepatitiden jedenfalls wesentlich niedriger als der von REY et al. (101) mit 6,6 % der ikterischen Hepatitiden angegebene.

3.4.12. Die Hepatitispatienten mit lang anhaltender Cholestase (Gruppe C) sind durch ein erheblich größeres Letalitätsrisiko in der akuten Krankheitsphase bedroht. In dem untersuchten Kollektiv wurde folgende Frühletalität der einzelnen Verlaufsformen gefunden:

Ikterische Hepatitis (ohne Cholestase)	3,3 %
Gruppe A	3,5 %
Gruppe B	0,0 %
Gruppe C	12 %.

Die 6 Patienten der Gruppe C, die in der akuten Phase verstarben, kamen nach 2 bis 9 Wochen in ein finales Leberzerfallskoma.

Die Frühletalität in dem untersuchten Patientengut war mit 4,46 % im Mittel wesentlich höher, als die in der Literatur mit 0,2 % (30) bis 1,2 % (119) angegebene. Die Ursache dieser hohen Letalität ist im wesentlichen darin zu suchen, daß mehr als die Hälfte (7 von 12 letalen Verläufen) der Patienten in bereits prä- bzw. komatösem Zustand aus anderen Kliniken in die Universitätsklinik verlegt wurden.

3.4.13. Ganz besonders gefährdet waren Patienten, die unter der Fehldiagnose eines extrahepatischen Verschlusses laparotomiert wurden. Die Fehldiagnose wurde bei 8 Patienten (16 %) der Gruppe C gestellt. Davon wurde die Hälfte der Patienten laparotomiert und cholezystotomiert bzw. cholezystektomiert, 2 dieser 4 Patienten starben innerhalb zwei Wochen p.o. im terminalen Leberversagen, die beiden Überlebenden operierten Patienten zeigten p.o. eine drastische Verschlechterung,

Tabelle 14

Häufigkeit hepatischer Risikofaktoren bei Patienten mit cholestatischer Verlaufsform der akuten ikterischen Virushepatitis (Gruppen B u. C, 83 Patienten).

Risikofaktor:	Häufigkeit:	
	Zahl der Pat.	% Anteil
Alter über 60 Jahre	24	29
Vorausgegangene Operation wegen anderer Leiden	21	25
Fehlindizierte Operation bei Fehldiagnose	4	5
Leberunabhängige Begleiter- krankungen	35	42
Graviditas, Puerperium	7	8,5
Fehlende Frühbehandlung	42	50

Tabelle 16

Vergleich der Häufigkeit hepatischer Risikofaktoren bei Patienten mit einfacher, ikterischer Virushepatitis ohne Cholestase und Patienten mit cholestatischer Verlaufsform (Gruppen B u. C).

Risikofaktor:	Häufigkeit: (in %)	
	Ikt. Hepatitis	Chol. Verlauf
Alter über 60 Jahre	10	29
Vorausgegangene Operation wegen anderer Leiden	17	25
Fehlindizierte Operation bei Fehldiagnose	0	5
Leberunabhängige Begleiter- krankungen	35	42
Graviditas, Puerperium	9	8
Fehlende Frühbehandlung	52	50

Tabelle 15

Spätprognose der akuten, ikterischen, cholestatisch verlaufenden Virushepatitis. Ergebnisse von 61 Patienten, die mindestens 9 Monate von Ikterusbeginn an klinisch, biochemisch sowie bioptisch regelmäßig untersucht werden konnten. (Vgl. Text).

Spätbefund:	Gruppe B		Gruppe C		Cholestat.	
	28 Pat.	33 Pat.	33 Pat.	Gruppen B u. C., 61 Pat.	Verlaufsform	
	Zahl	Zahl	Zahl	Zahl	%	
Ausgeheilt (Klinisch u. biochemisch unauffällig; Histologisch: Organstruktur völlig erhalten, keine Fibrose, höchstens vereinzelt noch geringe Aktivität)	19	25	44	72		
Nicht ausgeheilt (Path. Laborparameter: Thymol, Gamma-Globulin; Transaminasen normal oder gering erhöht; Histologisch: Deutliche Aktivitätszeichen)	9	8	17	28		
Hiervon: Persistierende Hepatitis	3	2	5	8,3		
Chronisch aggr. Hepatitis	6	5	11	18		
Frühzirrhose	0	1	1	1,7		

einer von ihnen geriet vorübergehend ins Präkoma.

Der Einfluß der fehlindizierten Operation sowie der Narkose auf die Prognose der Hepatitis kann auf Grund dieser Beobachtungen, in Übereinstimmung mit dem Überwiegenden Teil der Literatur (13, 22, 25, 32, 49, 54, 57, 64, 65, 69, 82, 101, 122, 125), nur ausgesprochen negativ beurteilt werden.

Das Ergebnis einer schlechteren Frühprognose der cholestatischen Hepatitis bleibt auch dann bestehen, wenn es dadurch korrigiert wird, daß die, nach fehlindizierter Operation verstorbenen sowie die, bereits komatös aufgenommenen und in der Folge verstorbenen Patienten unberücksichtigt bleiben. Die Frühletalität der cholestatischen Hepatitis beträgt nach dieser Korrektur immer noch 6 %.

3.4.14. Die Spätprognose wurde nur bei Patienten mit cholestatischer Verlaufsform der VH (Gruppen B und C) geprüft. Es wurden die Ergebnisse von 233 ambulanten biochemischen Kontrolluntersuchungen sowie von 84 ambulant ausgeführten Leberblindpunktionen ausgewertet. Im Durchschnitt unterzog sich jeder Patient ca. viermal einer ambulanten humoralen Kontrolle und mindestens einmal einer ambulanten Kontrollbiopsie. Der postakute Verlauf der cholestatisch verlaufenden Hepatitis wurde bei insgesamt 61 Patienten im Durchschnitt 19,6 Monate, maximal bis 4,5 Jahre durch diese Untersuchungen dokumentiert. 22 Patienten schieden durch Tod, wegen fehlender Spätkontrollen oder wegen anderer, hepatitis-unabhängiger Begleiterkrankungen von vornherein aus dieser Untersuchung aus. Ferner sind in der Tabelle 15 nur jene Patienten erfaßt, die mindestens 9 Monate vom Krankheitsbeginn an gerechnet ambulant kontrolliert wurden.

Bei 72 % dieser Patienten war die Hepatitis nach dieser Zeit nachweislich abgeheilt, während sich bei den restlichen 28 % noch mehr oder weniger ausgeprägte biochemische sowie histologische Aktivitätszeichen fanden. In 8,3 % wurde eine persistierende Hepatitis und in 18 % eine chronische aggressive Hepatitis gefunden. Bei einer Patientin (M.P.) entwickelte sich innerhalb eines Jahres eine laparoskopisch

gesicherte Frühzirrrose, bei einer weiteren Patientin (E.R.) konnte der Übergang der chronisch aggressiven Hepatitis in die Zirrrose, ebenfalls laparoskopisch, innerhalb von 17 Monaten belegt werden.

Die Überwiegend günstige Beurteilung der Spätprognose der cholestatischen Hepatitis in der Literatur (22, 28, 35, 99, 122, 125, 146), die meist als identisch mit der gewöhnlichen, ikterischen Hepatitis angesehen wird, kann auf Grund der eigenen Untersuchungen nicht geteilt werden. In dem untersuchten Kollektiv waren sowohl die Früh-, wie auch die Spätprognosen der Patienten nach Auftreten einer Cholestase deutlich schlechter als in der Literatur (30, 32, 40, 119, 120) (siehe auch 2.10.4.) für die ikterische Hepatitis angegeben.

Möglicherweise stellt die Beschränkung auf die regelmäßig ambulant kontrollierten Patienten bei der Beurteilung der Spätprognose ein, das Ergebnis verfälschendes Auswahlprinzip dar, da angenommen werden kann, daß einige Patienten, denen es nach der Entlassung subjektiv und objektiv gut ging, sich der ambulanten Kontrolle entzogen. Doch selbst dann, wenn dieses Ergebnis der Spätprognose der cholestatischen Verlaufsformen der VH dadurch korrigiert wird, daß jene 10 Patienten, die nicht mindestens 9 Monate beobachtet werden konnten und bei denen sich zur Zeit der Entlassung kein eindeutiger Hinweis auf eine weiterbestehende, ausgeprägte Aktivität der Hepatitis zeigte, in der Auswertung berücksichtigt werden, kann die Spätprognose nur als deutlich ungünstiger beurteilt werden. Es ergeben sich dann eine Ausheilungsquote von 76 %, Übergang in die persistierende Hepatitis in 7 %, Übergang in die chronische aggressive Hepatitis in 15,5 % und in die Frühzirrrose in 1,5 %. Damit wurde, im Vergleich mit dem höchsten, in der Literatur zitierten Prozentsatz von 3,92 (40) bei den untersuchten cholestatischen Verlaufsformen ein viermal häufigerer Übergang in die chronisch aggressive Hepatitis gefunden.

3.4.15. Der vorbestehende Leberschaden erwies sich eindeutig als belastendes Moment für die Frühprognose der Hepatitis. Bei keinem der 6, im akuten Stadium der Hepatitis Verstorbenen der Gruppe C fehlte der An-

halt für einen bereits bestehenden Leberschaden. Mit der Anzahl der Verdachtsmomente für bereits bestehende Leberschädigung nimmt auch der Anteil der letalen Verläufe zu.

17 der 50 Patienten der Gruppe C wiesen ein Verdachtsmoment auf, von ihnen starben 3, von 7 Patienten mit 2 Anhaltspunkten für Leberschädigung starben 2 und von 4 Patienten mit 3 Indices für Leberschädigung starb ein Patient. Statistisch ließen sich diese Verhältnisse wegen der geringen Zahl nicht sichern.

3.4.16. Die Häufigkeit der, als Risikofaktoren für den Hepatitispatienten bewerteten Belastungen für die VH mit IHC zeigt die Tabelle 16. Gegenüber der rein ikterischen Verlaufsform konnten, bis auf die Risikofaktoren Alter des Patienten, fehlindizierte Operation und Operation wegen anderer Leiden keine Besonderheiten bei den cholestatisch verlaufenden Hepatitiden festgestellt werden. Die Häufigkeit des Risikofaktors "Alter über 60 Jahre" in der Gruppe C ist Ausdruck der bereits an anderer Stelle aufgezeigten Altersverteilung. Der höhere Prozentsatz von Patienten in der Gruppe C, bei denen eine leberunabhängige Begleiterkrankung bereits bestand (42 % gegenüber 35 %), und von Patienten, die sich vor der Hepatitismanifestation einer Operation wegen anderer Leiden unterziehen mußten, muß in erster Linie als Folge des höheren, mittleren Lebensalters der Patienten der Gruppe C gewertet werden. Wie für den vorbestehenden Leberschaden, so läßt sich auch für die Anzahl der hepatischen Risikofaktoren pro Patient eine Beziehung zur Frühprognose, insbesondere der Frühletalität, sichern. Für die 50 Patienten der Gruppe C wurde das, in Tabelle 17 dargestellte Ergebnis ermittelt.

3.4.17. Der Einsatz von Kortikosteroiden wurde auf die, bereits erwähnten (vergl. 3.1.1.) 2 Indikationen beschränkt. Die Tabelle 18 zeigt die Häufigkeit und die jeweilige Indikation für den Kortikosteroid-einsatz bei der cholestatisch verlaufenden Hepatitis.

Kortikosteroide wurden bei Patienten der Gruppe C zweimal häufiger als bei Patienten der Gruppe B gegeben. Bezogen auf die gleiche In-

Tabelle 17

Beziehung zwischen der Anzahl hepatischer Risikofaktoren pro Patient und der Frühletalität der cholestatisch verlaufenden Virushepatitis (Gruppe C).

Zahl der Risikofak- toren pro Patient	Zahl der Patienten	Zahl der letalen Ver- läufe
0	6	0
1	14	0
2	17	0
3	9	2
4	2	2
5	2	2

Tabelle 18

Häufigkeit und Indikationen für den therapeutischen Einsatz von Kortikosteroiden bei cholestatischen Verlaufsformen der akuten Virushepatitis. (Gruppen B u. C, 83 Patienten).

Form des cholestat. Verlaufes	Mit Kortikosteroiden behand. Patienten		Präkoma		Indikation Langanhalt. Cholestase		Therapiegeg. n. Wochen
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	
Gruppe B (33 Pat.)	5	15	5	15	0	0	1,0
Gruppe C (50 Pat.)	19	38	11	22	12	24	2,2

* Wochen nach stationärer Aufnahme !

dikation: Präkoma wurden die Steroide in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig eingesetzt. Die Indikation: Langanhaltende Cholestase war in der Gruppe C etwas häufiger als das Präkoma der Grund für eine Steroidmedikation. 4 Patienten der Gruppe C entwickelten bei langanhaltender Cholestase zusätzlich Zeichen eines Präkoma, sodaß Kortikosteroide in diesen Fällen aus beiden Indikationen gegeben wurden.

3.4.18. Eine Bilirubinurie konnte bei 252 der 262 Patienten mit ikterischer VH nachgewiesen werden. Bei 10 Patienten mit nur flüchtigem Ikterus entzog sich die, sicher vorhandene, Bilirubinausscheidung im Urin bei der nur wöchentlich durchgeführten Kontrolle dem Nachweis. Ausmaß und Dauer der Bilirubinurie unterschieden sich bei den vier Verlaufsformen der ikterischen VH in charakteristischer Weise (Abb. 8).

Die mittlere Dauer der Bilirubinurie betrug bei rein ikterischer Verlaufsform 1,7 Wochen, in der Gruppe A 1,9 Wochen, in der Gruppe B 2,9 Wochen und in der Gruppe C 5,2 Wochen.

Ein Anhalt für das völlige Sistieren der Cholerese fand sich, gemessen an dem negativen Ausfall der Aldehydprobe auf Urobilinogen in der Kälte und nach Erwärmen, in deutlich unterschiedlicher Häufung bei allen Verlaufsformen der ikterischen VH (Tabelle 19). Das "Verschlußzeichen" einer fehlenden Urobilinogenausscheidung im Urin allein kann daher nicht als Indikator für das Bestehen einer IHC angesehen werden. Beachtenswert ist die Tatsache, daß bei 84 % der Patienten mit cholestatischer Verlaufsform und bei immerhin 11 % der Patienten mit ikterischer Verlaufsform eine negative Aldehydprobe gefunden wurde.

Bei den Zuständen langanhaltender Cholestase scheint zu Beginn das Verschwinden des Urobilinogens aus dem Urin der Ausbildung anderer, biochemischer und histologischer Cholestasezeichen nachzuhinken. Nur bei der Hälfte der Patienten der Gruppe C war zum Zeitpunkt des maximalen Bilirubinspiegels im Serum Urobilinogen im Harn bereits negativ. Die mittlere Latenzzeit zwischen Bilirubinmaximum im Serum und dem Sistieren der Urobilinogenausscheidung betrug 0,8, Wochen. Bei 2 Patienten der Gruppe C lag der Zeitpunkt des Bilirubinmaximums im Serum bereits 8

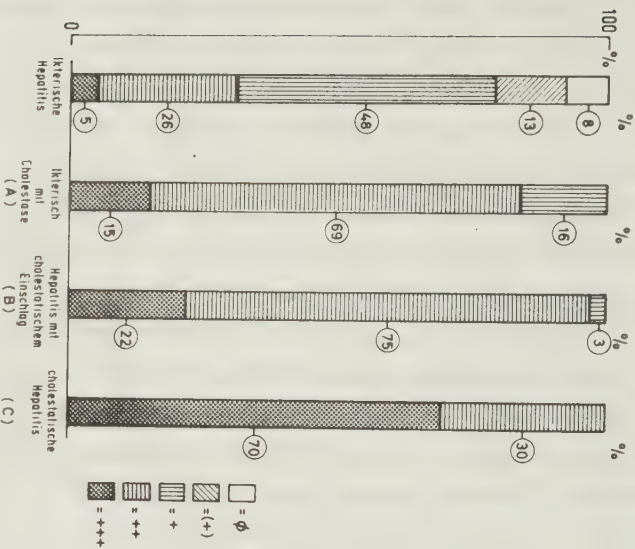


Abb. 8 Häufigkeit und Ausmaß der Bilirubinurie bei 4 verschiedenen Verlaufsformen der akuten cholelithischen Virus-Hepatitis (jeweils Maximalbefunde)

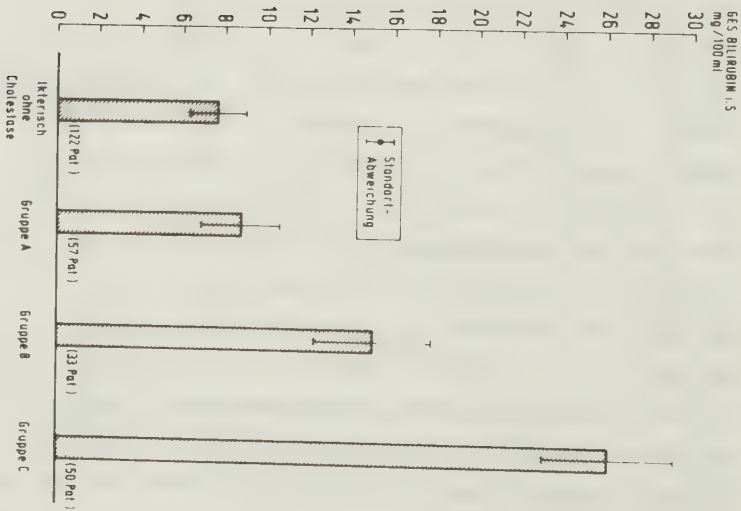


Abb. 9: Mittel der Bilirubinmaxima

4 verschiedener Verlaufsformen der akuten, ikterischen VH.

Tabelle 19

Häufigkeit und mittlere Dauer des Sistierens der Urobilinogenausscheidung im Urin bei 4 Verlaufsformen der ikterischen Virushepatitis.

Verlaufsform:	Zahl der Patienten	Anteil %	Mittl. Dauer (Wochen)
Ikterische Hepatitis, ohne Cholestase	11	11	
Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase (Gruppe A)	17	30	
Hepatitis mit cholestatischem Einschlag (Gruppe B)	16	49	1,07
Cholestatische Hepatitis (Gruppe C)	42	84	2,1

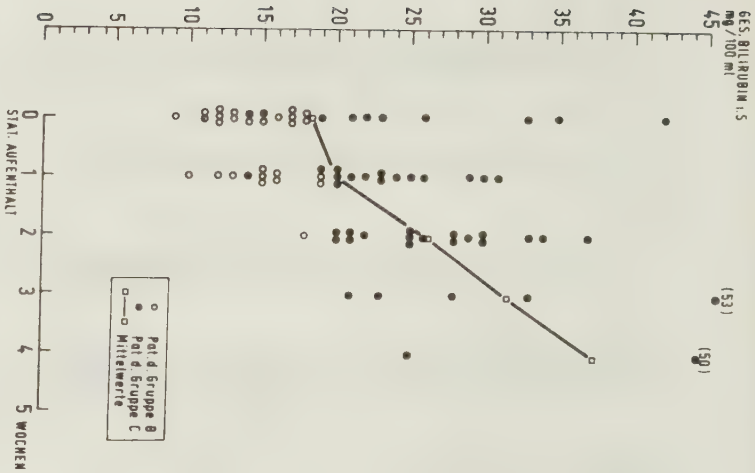


Abb. 10: Zeitpunkt und Wert des Gesamtbilirubinmaximums von Patienten mit cholestatisch verlaufender Virushepatitis (Gruppen b + c).

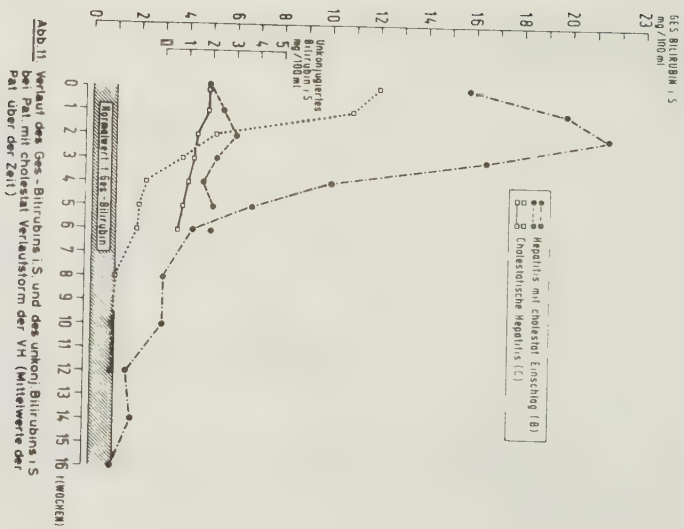


Abb. 11. Verlauf des Ges.-Bilirubins i. S. und des unkonj. Bilirubins i. S. bei Pat. mit cholestat. Verlaufstform der VH (Mittelwerte der Pat. über der Zeit)

bzw. 10 Wochen zurück, Transaminasen und Bilirubin hatten sich bereits normalisiert, als in der 10. Woche Urobilinogen aus dem Urin verschwand.

3.4.19. Eine relative Lymphozytose (über 40 Rel. %) bei normaler Leukozytenzahl wiesen 38 % der Patienten mit cholestatischer Verlaufsform auf. Die Gesamtleukozytenzahl war nur bei 2 Patienten auf über 10.000 pro mm³ erhöht. Eine Thrombopenie (unter 120.000 pro mm³) fand sich bei 25 % der Patienten.

3.4.20. Die Abb. 9 zeigt die mittlere maximale Bilirubinerhöhung (Gesamt-bilirubin im Serum) für 4 Verlaufsvarianten der ikterischen VH. Patienten, mit länger als 14 Tage anhaltender Cholestase (Gruppe C) erreichen im Durchschnitt mehr als dreimal höhere maximale Bilirubinwerte als die Patienten der rein ikterischen Verlaufsform und um mehr als 30 % höhere als die Patienten mit kurzdauernder Cholestase zwischen 1 und 2 Wochen. Eine nur unwesentliche Differenz besteht zwischen den Bilirubinmaxima der Patienten mit rein ikterischer Hepatitis und der Patienten mit flüchtiger Cholestase (Gruppe A). Der höchste, von einem Patienten der Gruppe C erreichte Bilirubinwert betrug 53 mg/100 ml. Der Zeitpunkt zu dem die Hepatitispatienten den Höhepunkt der Bilirubinämie erreichen, ist abhängig von der Höhe des Bilirubinmaximums. Im Durchschnitt kamen die Patienten der vorliegenden Untersuchung (Gruppe B und C) 1,7 bzw. 1,98 Tage nach Ikterusmanifestation zur stationären Aufnahme. In der Abb. 10 ist das Maximum des Bilirubins im Serum gegen den Zeitpunkt der Messung dieses Maximums aufgetragen. Es zeigt sich, daß von den Patienten mit cholestatischer Verlaufsform (Gruppen B und C) 35 % ihr Bilirubinmaximum erst nach der ersten Woche nach stationärer Aufnahme erreichten. Die Patienten mit ikterischer Verlaufsform, sowie jene der Gruppen A hatten zu 97 % den Bilirubingipfel innerhalb der ersten Woche nach stationärer Aufnahme und nur 3 % innerhalb der zweiten Woche erreicht.

Aus der Abb. 10 geht ferner hervor, daß, betrachtet man den Zeitraum von der 1. bis zur 4. Woche, der Bilirubinspiegel bei den cholestatischen Verläufen um ca. 5 mg/100 ml pro Woche ansteigt.

Die Literaturangaben, sowohl über signifikant höhere Gesamtbilirubinmaxima (28, 35, 75, 93, 122, 127, 148), wie auch über die Verspätung des Bilirubingipfels (2, 122, 150) bei der CH können auf Grund der eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Den Abfall des Gesamtbilirubins im Serum veranschaulicht die Abb. 11. Sie gibt jeweils die Mittelwerte aller Patienten der Gruppen B bzw. C bei den wöchentlich durchgeführten Kontrollen wieder. Zusätzlich ist für die ersten 6 Wochen der Verlauf des unkonjugierten, indirekten Bilirubins aufgetragen. Die Kurven zeigen,

1. daß im Mittel von den Patienten mit cholestatischer Hepatitis die höchsten Bilirubinwerte erst zwei Wochen nach stationärer Aufnahme erreicht werden und
2. daß die Noramlisierung des Bilirubins im Serum bei Patienten mit kurzdauernder Cholestase (Gruppe B) im Durchschnitt 8 Wochen, bei Patienten mit cholestatischer Hepatitis (Gruppe C) 16 Wochen in Anspruch nimmt.

3.4.21. Zwischen der Höhe des aktuellen Bilirubinspiegels und dem Ausmaß der morphologischen Cholestase besteht keine eindeutige Korrelation (Abb. 12). Die von DUBIN (27) und KÜHN (68) gefundene Abhängigkeit beider Parameter konnte also nicht bestätigt werden. Bereits von AXENFELD et al. (4) war eine derartige, direkte Abhängigkeit nicht gefunden worden.

Von 262 ikterisch verlaufenden Hepatitiden stieg bei 115 Patienten (44 %) das Gesamtbilirubin auf über 12 mg/100 ml als Maximalwert an. Histologisch war eine Cholestase jedoch bei 140 (53,5 %) der Patienten nachweisbar. 21 Patienten (17 %) mit rein ikterischer Verlaufsform von 122 wiesen Bilirubinmaxima zwischen 12,5 und 26,5 mg/100 ml auf, ohne daß sich in der Histologie eine Cholestase nachweisen ließ. Andererseits erreichten nur 11 der 57 Patienten (19,5 %), bei denen, ohne ein voll ausgebildetes klinisches und biochemisches Cholestasesyndrom sich histologisch eine Cholestase manifestierte, Bilirubinmaxima über 12 mg/100 ml, während der Rest von 46 Patienten (80,5 %) mit ihren Bilirubinmaxima unter 12 mg/100 ml blieb.

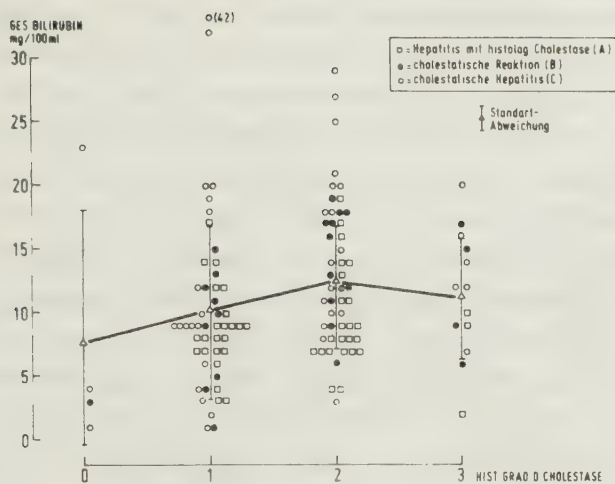


Abb 12 Korrelation von Gesamt-Bilirubin i S (bestimmt zum Zeitpunkt der Punktion) und dem Ausmaß histologischer Cholestase bei cholestaticen Formen der VH (Ergebnisse von 120 Leberbiopsien)

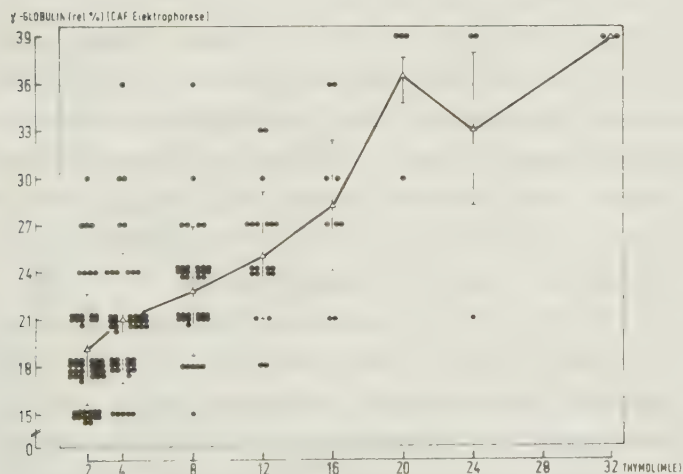


Abb 13 Korrelation von γ-Globulin (in rel % der CAF-Elektrophorese) und dem Thymolwert (MLE) (Beide Werte stammen jeweils aus denselben Blutproben) Ergebnisse von 186 Laboruntersuchungen von Pat. mit akuter, ikterischer VH

Eine unmittelbare Beziehung zwischen Bilirubinhöhe und der histologischen Cholestasemanifestation, wie sie von KÜHN (68) angegeben wurde, konnte in dem untersuchten Patientengut also nicht gefunden werden. Allerdings traten bei hohen Bilirubinwerten (über 12 mg/100 ml) bei 83 von 115 Patienten (72 %), histologische Cholestasezeichen häufiger in Erscheinung, als bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin unter 12 mg/100 ml, bei denen in 46 von 147 Fällen (31 %) sich histologisch eine Cholestase manifestierte. Zu dem zeigten alle diese 46 Patienten nur eine kurzdauernde, histologisch nachweisbare Cholestase.

In der akuten Phase verhält sich das unkonjugierte indirekte Bilirubin ähnlich dem Gesamtbilirubin. Wie die Abb. 11 zeigt, stellt das indirekte Bilirubin in den ersten 4 Wochen einen fast konstanten Anteil von ein Achtel des Gesamtbilirubins bei cholestatisch verlaufender Hepatitis.

3.4.22. Der diagnostische Wert der Thymolprobe geht aus der Abb. 13 hervor. Es zeigt sich eine lineare Abhängigkeit des Thymolwertes in MLE (Mc Lagan-Einheiten) von der Höhe des Gamma-Globulins (in rel. % der CAF-Elektrophorese). Die Thymolprobe erlaubt also, als weniger aufwendige Labormethode, Aussagen über die Aktivität des entzündlichen Prozesses bei der akuten VH. Als ein besonders feiner Indikator erweist sich die Thymolprobe bei der Aufdeckung entzündlicher Restzustände nach Abklingen der akuten Krankheiterscheinungen der Hepatitis. Während die Normalisierung von Gesamtbilirubin und Transaminasen die biochemische Ausheilung der Hepatitis widerspiegelt, geht die Thymolprobe den, die akute Hepatitis Monate Überdauernden, diskreten Entzündungszeichen in der Histologie parallel.

3.4.23. Die Abb. 14 zeigt die Normalisierungstendenz wichtiger Laborparameter (Gesamtbilirubin, Thymol, Gamma-Globulin, SGOT, SGPT, Cholinesterase und Bilirubin im Urin) der nicht letalen, cholestatisch verlaufenden Hepatitis ohne Übergang in chronische Verlaufsformen. Bei der Berechnung dieser Mittelwerte blieben folglich jene Patienten der Gruppen B und C unberücksichtigt, die an der Hepatitis verstarben oder bei denen die akute Erkrankung in eine Frühzirrhose oder eine chronische

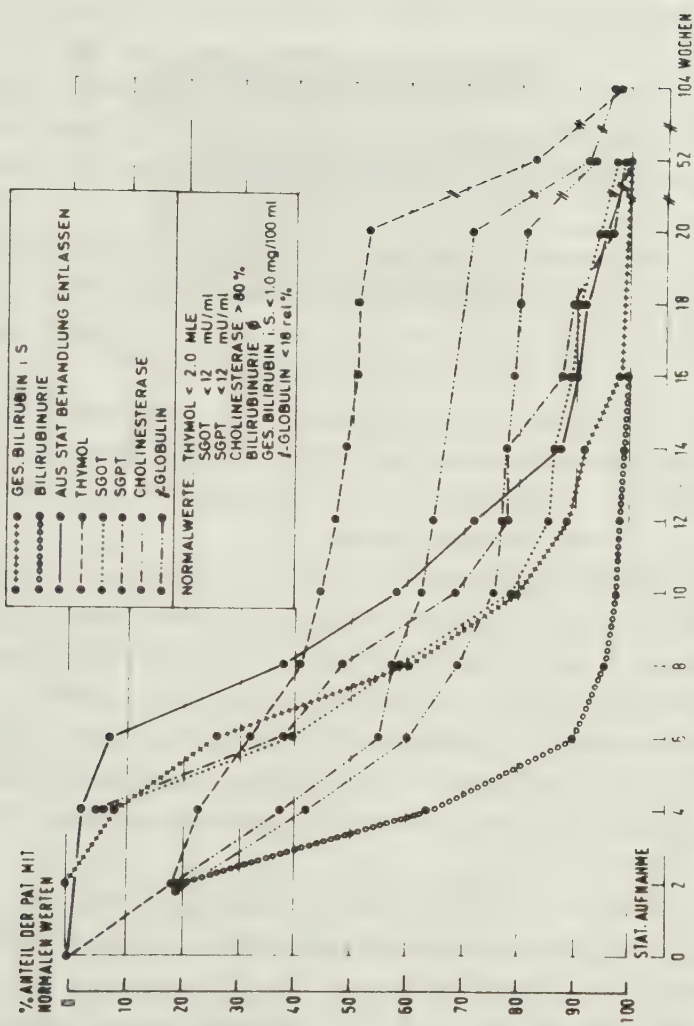


Abb 14. Normalisierung wichtiger Laborparameter und Dauer des stat Aufenthaltes der cholestatisch verlaufenden VH (58 Pat der Gruppe B+C, ohne letal verlaufende oder chronische Formen)

Verlaufsform (persistierend oder aggressiv) Übergang.

3.4.24. Das Serumcholesterin erreichte bei der cholestatischen Verlaufsform innerhalb der ersten Woche des stationären Aufenthalts die höchsten Werte. Es war jedoch nur bei 33 % der Patienten der Gruppen B und C über 220 mg/100 ml erhöht. Der Mittelwert des Gesamtcholesterins für alle 83 Patienten der Gruppen B und C betrug, unter Zugrundelegung der Maxima, 228,2 mg/100 ml, die Extremwerte waren 964 bzw. 115 mg/100 ml. Der Esterquotient wurde zum Zeitpunkt der Maxima für Gesamtcholesterin mit 41,7 % im Mittel deutlich erhöht gefunden.

Die Hypercholesterinämie kann nach der vorliegenden Untersuchung, im Gegensatz zur Ansicht einer Reihe von Autoren (35, 49, 75, 93, 118), nicht als ein verlässlicher Indikator für die IHC bei der VH angesehen werden.

3.4.25. Die Erhöhung des Serum-Eisen-Spiegels, mit dem Maximum zwischen erster und zweiter Woche nach stationärer Aufnahme, betrug bei der cholestatischen Verlaufsform im Mittel 240 gamma/100 ml, die Extremwerte waren 77 bzw. 343 gamma/100 ml.

3.4.26. Das Verhalten des Gesamt-Eiweiß sowie der elektrophoretisch aufgetrennten Serumeiweißfraktionen während der akuten Phase der VH mit IHC (Gruppen B und C) zeigt die Abb. 15. Die Veränderungen sind zu-
meist sehr diskret. Das Gesamt-Eiweiß zeigte, von 7,4 g/100 ml bei Aufnahme ausgehend, bis zur sechsten Woche eine abnehmende Tendenz und erreichte mit 6,9 g/100 ml im Mittel den tiefsten, noch im unteren Normbereich liegenden, Wert. Der Ausgangswert wurde nach 12 Wochen wieder erreicht.

Auffallend war bei der Untersuchung der Serumeiweißfraktionen die bereits bei Aufnahme bestehende Dysproteinämie mit einer deutlichen Verminderung der Albuminfraktion auf 51 rel. % sowie eine Vermehrung der Gamma-Globuline auf 25 rel. % im Mittel. Bei dem zu Beginn der stationären Behandlung noch normalen Gesamteiweißbestand ging die Gamma-Globulinvermehrung allein auf Kosten der Albuminverminderung,

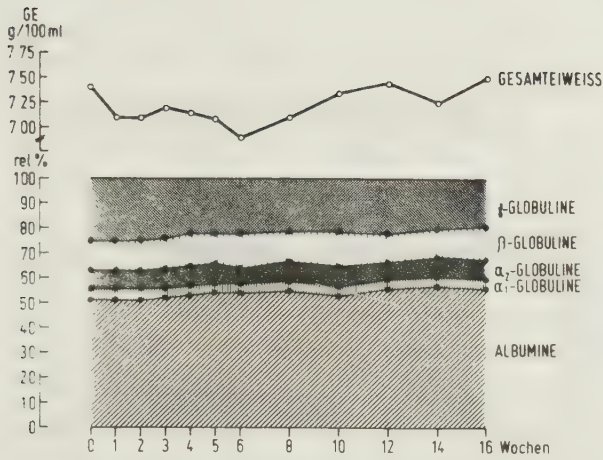


Abb 15 Das Verhalten der Serumweiß-Fractionen (Auftrennung in der CAF Elektrophorese) und des Gesamteiweißes (Biuret) in der akuten Phase der cholestatisch verlaufenden VH (B+C) [Mittelwerte v 83 Pat.]

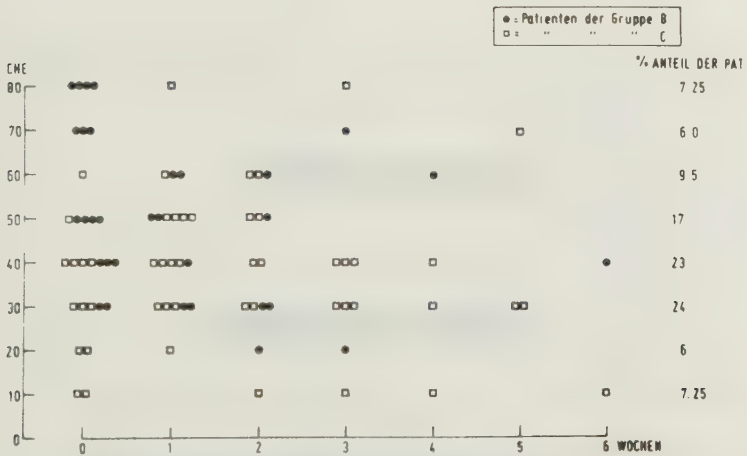
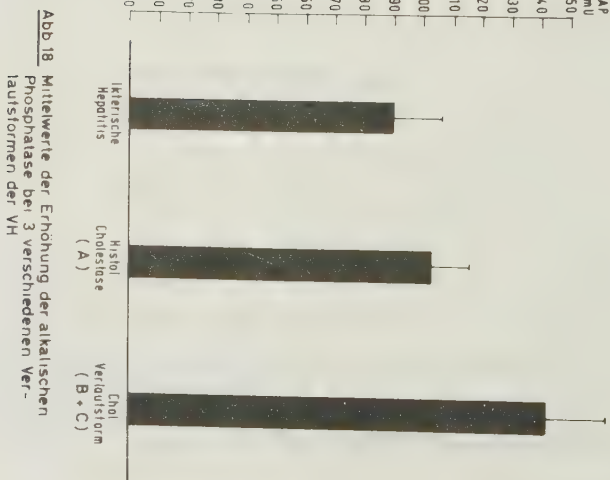
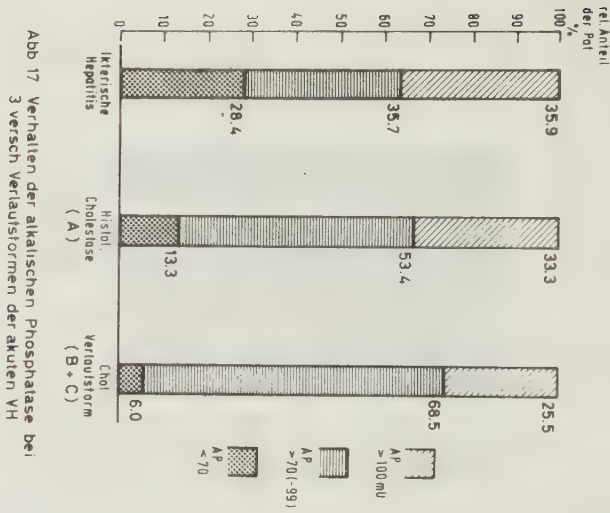


Abb 16 Zeitpunkt und Wert des Cholinesterase-Minimums bei cholestatisch verlaufender VH (83 Pat. der Gruppe B+C)



die Alpha₁-, Alpha₂- und Beta-Globuline änderten während des untersuchten Zeitraums ihren relativen Anteil an den Serumproteinen nicht oder nur sehr geringfügig, die Werte dieser Fraktionen bewegten sich im oberen Normbereich (Abb. 15).

Die in der Literatur häufig beschriebene Alpha₂-Globulinvermehrung bei der cholestatischen Hepatitis konnte nicht bestätigt werden. Auffallend war der Verlauf der Erkrankung bei einer 60-jährigen Patientin, bei der der histologisch dokumentierte Übergang der akuten Erkrankung in die chronisch-aggressive Form bei völlig normalem Gamma-Globulin von einer stark pathologischen Beta-Zacke mit Werten bis 24 rel. % begleitet wurde.

3.4.27. Zum Zeitpunkt der Aufnahme wiesen 43,5 % der Patienten mit cholestatischer Verlaufsform pathologisch erniedrigte Prothrombinwerte unter 70 % auf. Eine Verlaufskontrolle der hepatitisbedingten Koagulopathie erwies sich, wegen der nur sporadisch durchgeführten Messungen (z.B. vor Leberblindpunktionen) als nicht durchführbar. Zumindest aber konnte bei einem großen Anteil der Patienten eine Hypoprothrombinämie nachgewiesen werden.

3.4.28. Die Cholinesterase, als Sekretionsenzym der Leber mit einer Halbwertszeit von 21 Tagen, eignet sich bei Lebererkrankungen zur Beurteilung der Akuität des Prozesses. In Abb. 16 ist der Zeitpunkt des Cholinesteraseminimums der Patienten mit cholestatisch verlaufender Hepatitis (Gruppen B und C) wiedergegeben. Die Abb. zeigt ferner für das gleiche Patientenkollektiv das Ausmaß der Aktivitätsverminderung des Enzyms an. Bei 6 von 83 Patienten (7,25 %) wurde keine pathologische Erniedrigung der Cholinesterase im Verlauf der Hepatitis gefunden. Wichtig zum Nachweis, daß in der vorliegenden Arbeit akute Hepatitiden in annähernd gleichem Krankheitsstadium verglichen werden, ist das Ergebnis, daß bei 78 % der Patienten der niedrigste Cholinesterasewert erst 1 - 6 Wochen nach der stationären Aufnahme gemessen wurde.

3.4.29. Das Verhalten der Aktivität der alkalischen Phosphatase bei

verschiedenen Verlaufsformen der akuten VH zeigen die Abb. 17 und 18. Die Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase läßt sich nur in sehr weiten Grenzen zum Auftreten einer IHC bei der VH korrelieren. Zwar nimmt der Anteil von Patienten mit normaler Aktivität der alkalischen Phosphatase mit zunehmender Cholestaseintensität ab, doch findet sich andererseits bei den rein ikterischen Verläufen der höchste Prozentsatz von Patienten mit stark erhöhter Aktivität (über 100 mU). Allerdings werden in der Gruppe rein ikterischer Verläufe bzw. der Gruppe A keine extremen Aktivitätssteigerungen der alkalischen Phosphatase wie bei der cholestatischen Verlaufsform beobachtet, so daß der Mittelwert der Patienten mit cholestatischer Verlaufsform signifikant höher als bei der ikterischen bzw. histologisch-cholestatischen Form gefunden wird. Der höchste, in der Gruppe der cholestatischen Verlaufsform gemessene Wert betrug 600 mU. 6 % der Patienten der Gruppe B und C zeigten keine Aktivitätserhöhung über 70 mU. Es verdient jedoch nochmals festgehalten zu werden, daß bei mehr als zwei Drittel (71,6 %) der rein ikterischen Hepatitiden ohne Cholestase eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase gefunden wurde.

Der Zeitpunkt des Aktivitätsmaximums der alkalischen Phosphatase fiel bei allen Patienten in die ersten 14 Tage des akuten, ikterischen Stadiums der Hepatitis. Nach dieser Zeit wurden keine weiteren Aktivitätsanstiege mehr verzeichnet. In keinem Fall fand sich also der von THALER (150) als typisch für die CH angesehene Anstieg der alkalischen Phosphatase-Aktivität nach 2 bis 3 wöchiger Ikterusdauer. In Übereinstimmung mit der Mehrzahl der Untersucher (25, 35, 49, 50, 66, 93) konnten die höchsten Aktivitäten der alkalischen Phosphatase bei cholestatischer Hepatitis gemessen werden, eine Aktivitätssteigerung allein jedoch ist für die Diagnose einer IHC bei der VH praktisch ohne Wert.

3.4.30. Den zeitlichen Verlauf der SGOT und SGPT Aktivitäten bei cholestatisch verlaufender VH zeigt die Abb. 14. Die Abb. 19 und 20

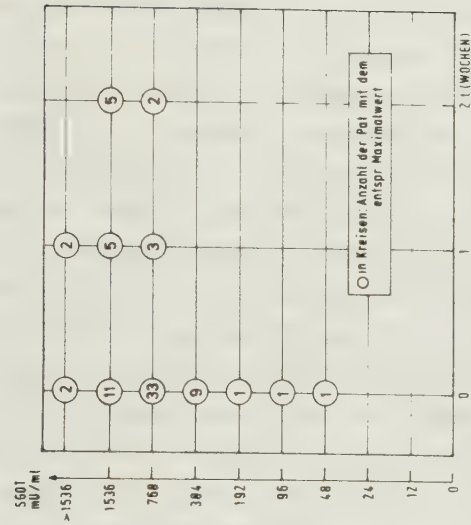


Abb 19. Zeitpunkt und Wert des SGOT Maximums bei cholestatisch verlaufender VH (Gruppe B + C) (Ergebnisse von 75 Pat.)

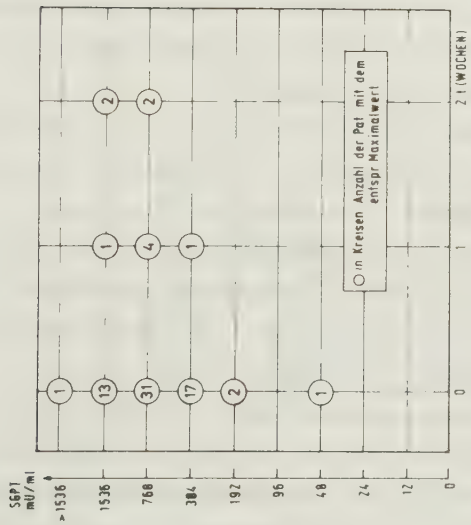


Abb 20. Zeitpunkt und Wert des SGPT Maximums bei cholestatisch verlaufender VH (Gruppe B + C) (Ergebnisse von 75 Pat.)

veranschaulichen, zu welchem Zeitpunkt die Transaminasen ihr Aktivitätsmaximum entfalteten. Bei Aufnahme wiesen 70 % der Patienten den höchsten SGOT und 86,7 % den höchsten SGPT auf. Bei 15 Patienten fielen die Aktivitätsmaxima beider Indikatorenzyme zeitlich nicht zusammen, davon erreichte bei 10 Patienten die SGOT im Schnitt 1,3 Wochen vor der SGPT den Maximalwert, während bei 5 Patienten das SGOT-Aktivitätsmaximum im Mittel um 1,8 Wochen auf das SGPT-Maximum folgte. Das mittlere SGOT-Aktivitätsmaximum betrug für die cholestatisch verlaufende Hepatitis (Gruppe B und C) 745,44 mU/ml (Standard-Abweichung 154,8), das SGPT-Maximum lag bei 851,68 mU/ml (Standard-Abweichung 166,53). Hinsichtlich der Transaminasenaktivitätserhöhung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber der rein ikterischen Verlaufsform (Mittel der Maxima: SGOT 698,14 mU/ml, Standard-Abweichung 134,12; SGPT 763,13 mU/ml, Standard-Abweichung 154,8) sowie gegenüber der ikterischen Form mit histologisch nachweisbarer Cholestase (Mittel der Maxima: SGOT 703,10 mU/ml, Standard-Abweichung 124,3; SGPT 757,13 mU/ml, Standardabweichung 147,9). Abb. 21 zeigt die Normalisierung der SGOT in den ersten 8 Wochen bei cholestatisch verlaufender Hepatitis. Daraus ergibt sich, wie auch aus der Abb. 14, daß die SGOT nach 8 Wochen bei mehr als 50 % der Patienten normalisiert hat.

Die von ENRIQUEZ et al. (36) beobachtete schnellere Normalisierung der Transaminasenaktivitäten bei der cholestatischen Hepatitis wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt.

- 3.4.31. Eine sichere Korrelation läßt sich zwischen der Aktivität der SGOT und dem Ausmaß der histologischen Zeichen der Leberzellnekrose (Einzelzell- und Gruppennekrosen) im Biopsiepräparat demonstrieren. In Abb. 22 wurde der Nekroseggrad von 199 Biopsien mit der, zum Zeitpunkt der Biopsie bestimmten SGOT-Aktivität korreliert.
- 3.4.32. Die Tabelle 20 zeigt die Aufteilung der 628 Leberbiopsien von 262, in der vorliegenden Untersuchung berücksichtigten Patienten. Im Mittel fallen auf einen Patienten 2,4 Biopsien. Patienten mit un-

Tabelle 20

Auftreten morphologischer Cholestasekriterien in dem Leberbiopsiematerial von 262 Patienten verschiedener Verlaufsformen der akuten, ikterischen Virushepatitis. (Vgl. Text).

Verlaufsform:	Zahl der Zahl der Biopsien Biopsien mit histolog. Patienten Biopsien pro Patient Cholestasekriterien		Anzahl	%
Ikterische Hepatitis ohne Cholestase	122	289	2,36	0 0
Hepatitis mit chole- statischer Reaktionsphase (Gruppe A)	57	127	2,23	57 45
Hepatitis mit chole- statischem Einschlag (Gruppe B)	33	74	2,24	54 73
Cholestatische Hepatitis (Gruppe C)	50	138	2,76	104 75
Gesamt:	262	628	2,4	215 29,2

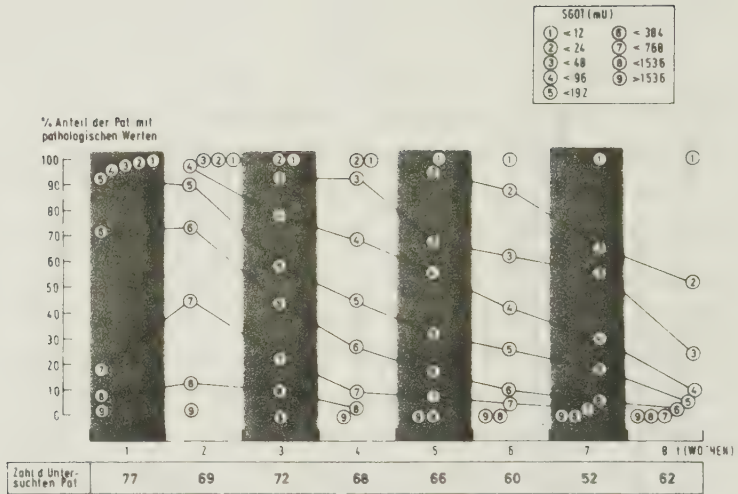


Abb 21 Abfall der SGOT in den ersten 8 Wochen bei cholestatisch verlaufender VH (Gruppe B+C)

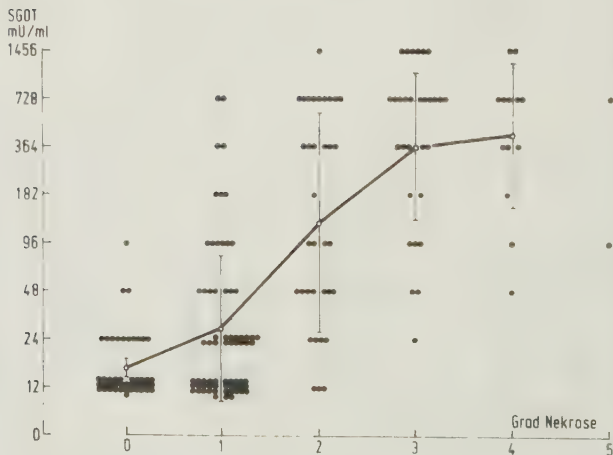


Abb 22 Beziehungen von SGOT-Aktivität zur hist. Nekrose (Einzel- u. Gruppennekrosen) bei 199 Biopsien von Patienten mit akuter, ikterischer Virushepatitis verschiedener Verlaufstypen

komplizierter primär abheilender Hepatitis wurden in der Regel zweimal, in Ausnahmefällen auch nur einmal bioptisch untersucht, während Patienten mit protrahierter oder chronischer Verlaufsform in der vierjährigen Beobachtungszeit bis zu siebenmal histologisch untersucht wurden. Wegen des protrahierten Verlaufes der CH sind die Patienten in dieser Gruppe häufiger punktiert worden. Werden die 628 Leberbiopsien der 262 Patienten ohne Berücksichtigung des Zeitpunktes der Materialentnahme innerhalb des Krankheitsverlaufes zusammengefaßt, so errechnet sich eine Häufigkeit des Auftretens histologischer Cholestasekriterien im Gesamtbioptiematerial der VH, von 29,2 % (215 Biopsien). In dem vorliegenden Untersuchungsmaterial wurde damit eine histologische Cholestase wesentlich häufiger angetroffen als von DUBIN (28) berichtet wurde, der allerdings jeweils nur eine Biopsie pro Patient aus einem unausgewählten Einsendematerial untersuchte. Auch ROHOLM et al. (103) und THALER (145) fanden in einem unausgewählten Hepatitis-Biopsiematerial einen weitaus kleineren Anteil cholestatischer Biopsien. Dieses Ergebnis sagt nichts über die Häufigkeit histologischer Cholestasemanifestationen während des Erkrankungsablaufes der Hepatitis aus. Wie bereits unter 3.4.1. festgestellt, fanden sich histologische Cholestasezeichen bei 140 der 262 untersuchten Patienten, was einer Häufigkeit von 53,5 % unter den akuten ikterischen Hepatitiden entspricht.

3.4.33. Die Tabelle 21 zeigt, in welcher Weise sich die 3 Schweregrade der histologischen Cholestase (vergl. 3.2.2.) auf die 3 Verlaufsformen der ikterischen Hepatitis mit Cholestase verteilen. Ein Vergleich der histologischen Maximalveränderungen der Cholestase in den 3 Gruppen A bis C ist nur unter großen Vorbehalten möglich, da

1. der zeitliche Abstand zwischen den bioptischen Untersuchungen eines Patienten im Mittel 7,6 Wochen betrug und
2. zur Vermeidung von Komplikationen eine Punktion gerade der tief-ikterischen Patienten, bei denen die ausgeprägtesten Cholestaseveränderungen zu erwarten gewesen wären, unterlassen wurde.

Tabelle 21

Verteilung der Schweregrade der morphologischen Cholestase in 215 untersuchten Leberstanzylindern von drei Verlaufsformen der akuten, ikterischen Virushepatitis.

Häufigkeit der einzelnen morphologischen Schweregrade in den drei Verlaufsformen.

Verlaufsform:	Histologischer Schweregrad der Cholestase			Morphologisch-cholestatische Maximalveränderung der Patienten während der Erkrankung*					
	Anzahl der untersuchten Biopsien			Anzahl der Patienten in den drei Schweregraden und % Anteil in den Verlaufsformen					
	I	II	III	Anzahl I	%	Anzahl II	%	Anzahl III	%
Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase (Gruppe A)	30	23	4	30	53	23	40	4	7
Hepatitis mit cholestatischem Einschlag (Gruppe B)	27	22	5	10	30	18	55	5	15
Cholestatische Hepatitis (Gruppe C)	75	17	12	21	40	17	36	12	24

* In der Gruppe A ist die Verteilung der histologischen Schweregrade mit der morphologisch-cholestatischen Maximalveränderung identisch, da eine Cholestase hier jeweils nur einmal in der Histologie gefunden wurde.
In den Gruppen B und C war die Cholestase häufig in mehreren, aufeinanderfolgenden Biopsien des gleichen Patienten nachweisbar. Aus diesen Werten wurde der höchste als morphologische Maximalveränderung ausgewählt.

Immerhin läßt sich aus der Tabelle 21 entnehmen, daß in der Gruppe der Patienten mit nur flüchtiger, cholestatischer Reaktionsphase der Cholestase-Schweregrad I bei weitem überwiegt (53 % der Patienten) und daß mit zunehmender Dauer der IHC der Schweregrad III häufiger beobachtet wird. In der Gruppe der cholestatischen Hepatitis (Gruppe C) wurde er bei rund einem Viertel der Patienten gefunden.

3.4.34. Eine exakte Bestimmung des Zeitpunktes der Erstmanifestation der morphologischen Cholestasezeichen ist bei jenen Patienten nicht möglich, bei denen im akuten Stadium der Hepatitis wegen des Bestehens einer absoluten (z.B. Gerinnungsstörungen) oder relativen (z.B. ausgeprägtes, biochemisches und klinisches Cholestasesyndrom) Kontraindikation eine Leberblindpunktion nicht vorgenommen werden konnte. Die Erstbiopsie dieser Patienten blieb, auch wenn in ihr eine Cholestase vorhanden war, in der folgenden Aufstellung über den Zeitpunkt der ersten Manifestation histologischer Cholestasemerkmale bei der ikterischen Hepatitis unberücksichtigt, wenn sie später als 4 Wochen nach der stationären Aufnahme vorgenommen worden war. Bei einem Patienten jedoch ist die späte Erstmanifestation durch eine cholestase-freie Frühbiopsie eindeutig belegt. Während die, in der ersten Woche durchgeführte Biopsie des Patienten keine Cholestase zeigte, fand sich diese in dem, in der dritten Woche gewonnenen Material.

Innerhalb der ersten 4 Wochen war bei 80 bis 90 % aller Patienten, bei denen es zu einer histologischen Cholestasemanifestation kam, die Galleretention morphologisch nachweisbar, wie aus Tabelle 22 hervorgeht. Unter den restlichen Fällen war in den Gruppen B und C bei 7 Patienten in den ersten 4 Wochen, trotz eindeutiger klinischer und biochemischer Cholestasezeichen der histologische Nachweis wegen bestehender Kontraindikationen gegen eine Biopsie nicht möglich. Auf Grund dieser Untersuchungen kann kein Zweifel daran bestehen, daß die morphologischen Zeichen einer IHC bei der Hepatitis eine, nur bei konsequenter Durchführung der Frühbiopsie in über der Hälfte

Tabelle 22

Zeitpunkt der Erstmanifestation morphologischer Cholestasezeichen
in der Leberbiopsie bei akuter, ikterischer Virushepatitis. (vgl. Text).

Zeitpunkt des ersten Nach- weises der IHC (Wochen nach stat. Aufnahme)	Gruppe A		Verlaufsform: Gruppe B		Gruppe C	
	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl
Stat. Aufnahme	54	31	61	20	62	31
1	4	2				
2	12	7	9	3	16	8
3	4	2	9	3	4	2
4	9	5	9	3	2	1
über 4 (4 - 8)	17	10	12	4	20	10

Tabelle 23

Zeitliche Dauer morphologisch nachweisbarer Cholestaseveränderungen
bei cholestatischen Verlaufsformen der akuten Virushepatitis. (Vgl Text).

Zeit (Wochen):	Verlaufsform:			
	Gruppe B (20 Pat.)		Gruppe C (31 Pat.)	
	Anzahl	%	Anzahl	%
Unter 4	3	15	1	3
5 - 8	10	50	11	36
9 - 16	3	15	8	26
17 - 32	3	15	9	29
33 - 48	1	5		
49 - 96			1	3
Über 96			1	3
Mittel:		10,5 Wochen		17,8 Wochen

der Fälle nachweisbare, typische Veränderung der Frühphase darstellt, wie dies schon von einer Reihe von Autoren, meist auf Grund sporadischer Beobachtungen, angenommen wurde (9, 22, 27, 35, 49, 50, 69, 82, 93, 126, 137, 159). In den Fällen mit ausgeprägten cholestatischen Veränderungen (Schweregrad III), kann der massive Cholestasebefund teilweise die typischen Hepatitisveränderungen überlagern, wie dies bereits von einigen Untersuchern (22, 50, 82, 122, 137) beobachtet wurde. Wie unten unter 3.4.38. gezeigt wird, fehlten in keinem der von uns beobachteten Fälle die histologischen Zeichen der akuten Hepatitis. Eine Cholestase als Spätveränderung der VH, wie sie mehrfach beschrieben wurde (2, 4, 7, 21, 145, 147, 149, 155), konnte in der vorliegenden Untersuchung, trotz häufiger biochemischer und bioptischer Untersuchungen der Patienten und z.T. lückenloser Nachuntersuchungen bereits entlassener Patienten in keinem Fall beobachtet werden. Ebenso wenig fand sich ein Anhalt für die Existenz einer, durch das Hepatitisvirus bedingten cholestatischen Hepatose, wie sie von MARTINI (85) postuliert wurde. Es konnte auch keine sogenannte "postheptische, intrahepatische Cholestase" (55) beobachtet werden.

3.4.35. Bei 69 der 83 Patienten der Gruppen B und C war, bei gleichzeitig vorhandenen klinischen und biochemischen Verschlusszeichen, die Cholestase innerhalb der ersten 4 Wochen histologisch verifiziert worden. 60 dieser 69 Patienten zeigten bei einer zweiten bioptischen Untersuchung, soweit diese durchgeführt wurde, keine Zunahme des Schweregrades der histologischen Cholestase, während 9 Patienten, trotz Rückbildung bzw. Abschwächung der klinischen und biochemischen Verschlussymptomatik eine weitere Intensivierung der morphologischen Cholestase aufwiesen. Die zweite Biopsie dieser Patienten, die zwischen 5 und 12, im Mittel 8,8 Wochen nach der ersten vorgenommen wurde, wies, bei Abnahme der akuten Hepatitiszeichen eine Zunahme um ein Schweregrad auf. Bei einem dieser Patienten wurde nach 8 Wochen der Cholestasegrad III gefunden. Nach 14 Wochen bestand immer noch das Bild einer ausgeprägten IHC.

3.4.36. Bei einer kleinen Zahl von Patienten wurde ein rezidivierendes Auftreten der IHC verzeichnet. Bei einer jetzt 34-jährigen Frau (S.B.), die 1967 wegen einer Hepatitis mit cholestatischem Einschlag und Übergang in die persistierende Form behandelt und dann weiter ambulant betreut wurde, trat nach histologischer Ausheilung, bei völlig normalem, humoralchemischen Befund und 3 vorausgegangenen, cholestasefreien ambulanten Biopsien nach 132 Wochen erneut eine geringfügige Cholestase in Erscheinung. Eine medikamentös-toxische Ursache konnte, soweit dies möglich ist, ausgeschlossen werden.

Ein weiteres, langanhaltendes Cholestaserezidiv wurde bei einer, jetzt 20-jährigen Patientin (A.H.) mit cholestatischer Hepatitis beobachtet. Nach anfänglich geringer Cholestase (Grad I) konnte in der sechsten Woche keine Gallestauung mehr gefunden werden. Nach völliger Normalisierung des Bilirubins, der alkalischen Phosphatase und des Harnbefundes trat in der zwölften Woche eine Cholestase in Erscheinung, die auch in einer, in der 32. Woche durchgeführten Biopsie noch deutlicher ausgeprägt war. Erst eine in der 48. Woche vorgenommene Biopsie erbrachte einen negativen Cholestasebefund.

Mehrfache Rezidive wurden bei 2 Patientinnen beobachtet. Bei einer jetzt 47-jährigen Patientin (B.B.) (cholestatistische Hepatitis, abgeheilt innerhalb eines Jahres) konnten binnen eines Jahres 2 Rezidive durch zwischenzeitliche, cholestasefreie Biopsien wahrscheinlich gemacht werden. Bei einer jetzt 65-jährigen Patientin (R.E.) entwickelte sich innerhalb von 17 Monaten aus einer cholestatistischen Hepatitis mit Übergang in die chronisch aggressive Form eine, laparoskopisch gesicherte Leberzirrhose. Innerhalb dieses Zeitraums war die Patientin zweimal wegen akuter, dystrophischer Schübe in stationärer Behandlung. Dabei fand sich regelmäßig histologisch eine geringfügige Cholestase. Das in den Remissionsperioden durch Leberblindpunktion entnommene Material war stets cholestase-frei.

Dieser Fall kann nicht mit der, von ERB et al. (39) beschriebenen, sog. rezidivierend-cholestatischen Verlaufsform der chronisch

aggressiven Hepatitis verglichen werden, da bei der Patientin im Gegensatz zu den von ERB beschriebenen Fällen, stets ausgedehnte Nekrosen nachweisbar waren.

3.4.37. Exakte Aussagen über die Dauer der histologischen IHC-Manifestation bei der akuten Hepatitis sind nicht möglich. Mit der Methode, der in größeren Intervallen durchgeführten Leberblindpunktion nach Abklingen der akuten Krankheitszeichen läßt sich die Persistenz histologischer Cholestasezeichen allenfalls grob abschätzen, wobei mit Sicherheit zu niedrige Werte errechnet werden, da zwischen dem Verschwinden der morphologischen Cholestasezeichen und ihrem letzten histologischen Nachweis stets ein unbekannter Zeitraum liegt. Ferner gilt für die Beurteilung histologischer Veränderungen im Spätzustand nach Hepatitis die Einschränkung, daß in diesem Stadium pathologische Veränderungen nicht mehr diffus, sondern fokal auftreten und sich damit dem Nachweis durch die Leberblindpunktion entziehen können. In der folgenden Darstellung der mittleren Dauer morphologischer Cholestasezeichen blieben die Patienten unberücksichtigt, die während der akuten Phase verstarben, die sich nach Abschluß der stationären Behandlung einer ambulanten, bioptischen Untersuchung entzogen sowie Patienten mit rezidivierender Cholestase. Bei, zum Zeitpunkt der Auswertung noch anhaltender Cholestase bzw. beim Fehlen neuerer Biopsiebefunde wurde der Zeitpunkt der letzten Punktion berücksichtigt. Bei den Patienten, bei denen das Verschwinden der IHC morphologisch dokumentiert werden konnte, wurde der Zeitpunkt der letzten Biopsie mit Cholestasenachweis gewählt.

In der Gruppe A (Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase) war nur in 2 Fällen von Cholestase mit Schweregrad III die Galleretention in 2, aufeinanderfolgenden Biopsien nachweisbar. Das dazwischenliegende Intervall betrug 3 bzw. 6 Wochen. Die Tabelle 23 stellt die Ergebnisse für die cholestatisch verlaufende Hepatitis (Gruppen B und C) zusammen. Im Mittel betrug die Dauer der morphologischen Cholestase 10,5 bzw. 17,8 Wochen für die Patienten der Gruppen B bzw. C. Während

bei 13 von 20 Patienten der Gruppe B die histologische IHC kürzer als 8 Wochen währte, konnte sie bei 19 von 31 Patienten der Gruppe C noch später als in der achten Woche nachgewiesen werden. Bei einem Patienten war die IHC in der 72., bei einem anderen in der 84. Woche noch manifest.

Die Trennung der beiden Gruppen B und C innerhalb der cholestatisch verlaufenden Hepatitis erfolgte nach dem Gesichtspunkt der klinischen und biochemischen Cholestasedauer. Auch die mittlere, histologische Manifestationszeit der Gallestauung verhält sich in beiden Gruppen unterschiedlich.

Wegen der Unsicherheit, mit der die Angaben über den zeitlichen Ablauf histologischer Cholestaseveränderungen belastet ist (s.o.), kann keine strenge Korrelation zwischen den histologischen und den klinischen sowie biochemischen Cholestasezeichen erwartet werden. In der Abb. 23 ist die Normalisierung einzelner Cholestasekriterien über der Zeit wiedergegeben. Daraus wird ersichtlich, daß bei rund der Hälfte der Patienten sich Hyperbilirubinämie und morphologische Cholestasezeichen mit annähernd gleicher Geschwindigkeit bis zur achten Woche zurückbilden, während bei der anderen Hälfte die histologischen Zeichen der Galleausscheidungsstörung die Bilirubinerhöhung lange überdauern. Noch wesentlich schneller verschwinden die Zeichen des Verschlusses im Urin (kälte- und wärmenegative Aldehydprobe) sowie die Bilirubinurie.

3.4.38. Um ein Bild der histologischen Veränderungen der frühen, ikterischen Phase der Hepatitis, die mit einer Cholestase einhergeht, zu gewinnen, sind in der Tabelle 24 jeweils 21 morphologische Merkmale von 102 Leberbiopsien der Patienten der Gruppen A bis C aus den ersten 14 Tagen des ikterischen Stadiums wiedergegeben. Die Häufigkeitsverteilung der histologischen Schweregrade ist in allen drei Gruppen annähernd gleich.

In keinem der Fälle fehlt das typisch "bunte" histologische Bild der akuten Hepatitis. Diese Feststellung unterstreicht den großen

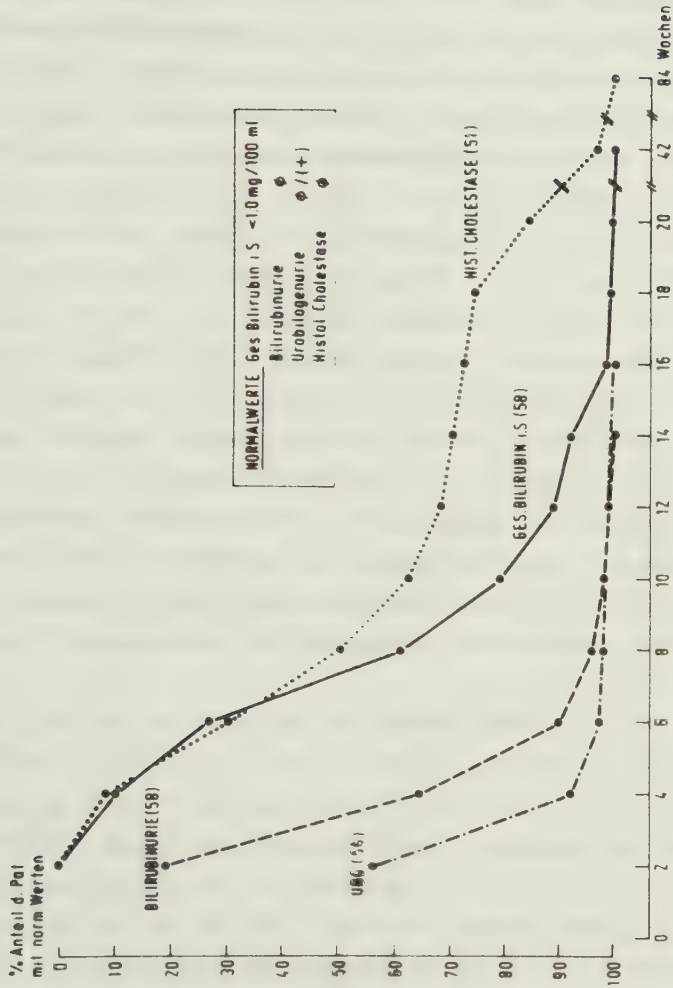


Abb 23 Normalisierung von Cholestaseparametern bei cholestatischer Verlaufsforn der Hepatitis (Gruppe B+C) () = Anzahl der ausgewerteten Patienten

Wert der Frühbiopsie in der Hepatitisdiagnostik, besonders bei den cholestatischen Verläufen.

Gemessen am Ausmaß degenerativer Veränderungen am Hepatozyten (Kernpolymorphie, Ballonisierung) und der Nekrosen (Einzelzell-, Gruppen- und Randnekrosen) scheinen im akuten Stadium keine Unterschiede zwischen den 3 Verlaufsformen zu bestehen. Ebenso sind die RSH-Aktivierung (KUPFFER-Zellproliferation) sowie die zelluläre Infiltration in allen Gruppen gleich. Bemerkenswert erscheint, daß in allen Gruppen eine deutliche Vermehrung der eosinophilen Granulozyten im Lobulus registriert wurde. Die Portalfelder zeigten in der überwiegenden Mehrzahl der Biopsien eine sehr ausgeprägte, lymphozytäre, eine deutliche neutrophile sowie eine nur mäßige eosinophile Zellinfiltration. Zeichen der periportalten Bindegewebsvermehrung wurden bei den langanhaltend cholestatischen Verläufen bereits in der Frühphase häufiger registriert. Die zentrolobuläre Cholestase war in den Gruppen B und C in der zweiten Woche bereits stärker ausgeprägt. Ungefähr die Hälfte der Patienten wies in diesem Krankheitsstadium bereits eine geringe, entzündliche (granulozytäre) Infiltration der periportalten Gallengänge auf. Eine Perisklerose als Zeichen einer alten, abgelaufenen Cholangitis sowie eine Gallenstase in den periportalten Gallengängen wurden unter 102 Biopsien jeweils nur zweimal beobachtet.

Über das Ausmaß der Parenchymläsionen bei cholestatisch verlaufender Hepatitis wurden in der Literatur bisher unterschiedliche Auffassungen vertreten. Während die Mehrzahl von Autoren sie in ihrem Ausmaß als mit denen der ikterischen Hepatitis vergleichbar ansehen (9, 27, 35, 50, 66, 69, 93, 126, 137, 159), wurden sie von anderen als geringfügiger oder sogar minimal bewertet (7, 21, 22, 49, 65, 82, 145, 146, 147, 155). Auf Grund der Untersuchungen über die Histologie der cholestatischen Hepatitis im akuten Stadium (Tabelle 24) muß angenommen werden, daß sich das typische Hepatitisbild bei jenen Hepatitiden, bei denen es zur Ausbildung einer IHC kommt, von der Cho-

lestase abgesehen, weder qualitativ noch quantitativ von dem, der akuten, rein ikterischen Hepatitis unterscheidet. Eine geringere oder fehlende Ausbildung der Hepatitisveränderungen konnte nicht festgestellt werden.

In den Fällen schwerster Cholestase von Schweregrad III dominieren die Zeichen der Gallestauung. Jedoch fehlen auch in diesen Fällen nicht die, für die Hepatitis typischen Parenchymläsionen, sodaß bei keiner, der 102 Biopsien aus dem akuten ikterischen Stadium ernsthafte Zweifel an der Diagnose: akute Virus-Hepatitis auftreten konnten.

Tabelle 24

Histologische Befunde der akuten, ikterischen Virushepatitis n
Wiedergegeben sind die Ergebnisse der Auswertung von 102 Leber-
Ikterusbeginn durch Leberblindpunktion gewonnen wurden.

Morphologisches Substrat:

	Gruppe A (40 B		Sc
	0	1	
<u>I. Organarchitektur:</u>			
1. Organaufbau, erhalten:			
2. Zirrhotischer Umbau:	39		
3. Fibrose, lobulär:	34	6	
4. Fibrose, periportal:	35	3	
<u>II. Veränderungen im Lobulus:</u>			
5. Kernpolymorphie der Hepatozyten:		11	2
6. Ballonisierung der Hepatozyten:	1	16	2
7. Einzelzellnekrosen:	2	23	1
8. Lytische (Gruppen-) Nekrosen:	3	25	1
9. Randnekrosen ("Mottenfraß- N."):	4	23	1
10. Lymphozyten:		9	3
11. Histiozyten:	1	33	
12. Neutrophile Granulozyten:	18	22	
13. KUPFFER' Zell- Wucherung:		13	2
14. Verfettung:	27	11	
<u>III. Veränderungen im Portalfeld:</u>			
15. Lymphozyten:		5	3
16. Eosinophile Granulozyten:	27	12	
17. Neutrophile Granulozyten:	10	21	1
<u>IV. Gallenwege, Cholestase:</u>			
18. Zentrolobuläre Cholestase:		20	1
19. Entzdl. Infiltr. d. periport. Gallenwege:	19	21	
20. Perisklerose:	39	1	
21. Gallenstase d.perip. Gallenwege:	39	1	

mit besonderer Berücksichtigung der cholestatisch verlaufenden Formen.
 Stanzzy lindern, die in den ersten beiden Krankheitswochen nach

Schweregrad der Lebersien)		pathologischen Veränderungen: Gruppe B (23 Patienten)				Gruppe C (39 Patienten)			
2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
1	39		1	1	21			3	36
1		21	1	1		36	3		
		20	3			29	8	2	
2		18	4	1		25	12	2	
8	1		8	14	1		15	24	
3			9	14		2	15	22	
5		2	11	9	1	4	12	18	
1	1	5	12	6			25	14	
3		5	15	3		7	19	12	1
1			7	16		1	11	26	1
6		1	17	5			27	11	1
		9	12	2		11	25	2	1
7			15	8		2	13	24	
1	1	18	4	1		25	12	2	
5		1	7	15		2	6	30	1
1		10	12	1		17	18	4	
2		6	15	2		9	27	3	
7	3		8	12	3	1	17	17	4
		12	10		1	14	24	1	
		23				38	1		
		22		1		39			

4.1. In der vorliegenden Arbeit werden Ätiologie, Häufigkeit des Auftretens, Epidemiologie, Verlauf, klinisches Krankheitsbild sowie feingewebliche Befunde der intrahepatischen Cholestase im Verlauf akuter Virushepatitis-erkrankungen untersucht.

4.2. In einer eingehenden Literaturübersicht werden die Kenntnisse und die außerordentlich stark divergierenden Auffassungen über die Bedeutung des Verschlußsyndroms im Zusammenhang mit der Virushepatitis wiedergegeben. Dabei wird sowohl der Mangel an einer allgemein akzeptierten Terminologie und Definition der sog. "cholestatischen Hepatitis" oder "cholangiolitischen Hepatitis" wie auch an neueren, simultanen klinischen und morphologischen der hepatitisbedingten intrahepatischen Cholestase offenbar.

An eine systematische Darstellung der ätiologisch unterschiedlichen Formen der intra- und extrahepatischen Cholestasen schließt sich in der Literaturübersicht ein Überblick über die Vielzahl der, als Ursachen des Cholestasesyndroms diskutierten, pathophysiologischen Mechanismen an, wobei der neueren Anschauung, nach der primär eine Störung des Gallensäurenmetabolismus diskutiert wird, ein breiterer Raum eingeräumt wurde. Diese metabolische Störung wird als eine uniforme Antwort des Hepatozyten und des Kanalikulus auf qualitativ verschiedenartige Noxen angesehen, als deren morphologisches Substrat die licht- und elektronenmikroskopisch wahrnehmbaren Alterationen am "Galle- sezernierenden Apparat des Hepatozyten" sowie am Kanalikulus aufgefasst werden.

Anschließend werden die, teilweise sehr widersprüchlichen Angaben verschiedener Autoren über Ätiologie, Häufigkeit, klinischen Verlauf und Prognose der cholestatischen Hepatitis dargestellt und diskutiert. Die Wiedergabe der unterschiedlichen Wertung diagnostischer und differentialdiagnostischer Kriterien in der Literatur und eine kurze Darstellung der heute gültigen therapeutischen Grundsätze in der Behandlung der cholestatischen Hepatitis beschließen die Literaturübersicht.

4.3. Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die katamnestische sowie (basierend auf regelmäßigen Kontrolluntersuchungen bis zu 4 1/2 Jahren nach der akuten Erkrankung) in der überwiegenden Zahl der Fälle prospektive Untersuchung von 269 Patienten aller Altersklassen, die innerhalb eines vierjährigen Zeitraumes wegen einer akuten Virushepatitis auf der Infektionsstation der I. Medizinischen Klinik der Universität München stationär behandelt wurden.

Bei allen diesen Patienten wurde die Diagnose zu Beginn des akuten Parenchymstadiums der Hepatitis klinisch, durch Laboruntersuchungen und durch die Biopsie gestellt. Alle Patienten wurden in der Regel zwei- bis dreimal biotisch untersucht.

Die Ergebnisse aus Anamnese, Befund, wöchentlichen Laboruntersuchungen und ambulanten Kontrollen wurden, nach Übertragung auf Lochkarten, maschinell bzw. mittels eines Digitalrechners (IBM 1130) ausgewertet.

Zusätzlich wurden 628 Präparate von Leberblindbiopsien bzw. von Biopsien unter Sicht anlässlich einer laparoskopischen Untersuchung einer erneuten morphologischen Begutachtung unterzogen, wobei neben der Beurteilung von Veränderungen des Organaufbaues, der Läppchenfeinstruktur und der Portalfelder insbesondere nach verschiedenen Manifestationen der intrahepatischen Cholestase gefahndet wurde. Alle morphologischen Parameter wurden, entsprechend einer genau definierten Gradeinteilung, mit 0 bis 3 bewertet. Auch diese Ergebnisse wurden, nach Übertragung auf Lochkarten, maschinell bzw. mit dem Rechner ausgewertet.

Eine differenzierte Beurteilung der intrahepatischen Cholestase im Verlaufe der Virushepatitis wird dadurch erreicht, daß, nach dem Maßstab von Intensität und Dauer der Cholestasemanifestation, eine Unterscheidung folgender vier Verlaufsformen der ikterisch verlaufenden Virushepatitis getroffen wird:

1. Rein ikterisch verlaufende Hepatitis ohne klinische, biochemische oder histologische Cholestasezeichen.
2. Ikterische Hepatitis ohne bzw. mit unvollständigen klinischen und biochemischen Verschlußzeichen, jedoch mit flüchtiger,

histologischer Cholestasemanifestation. Diese Form wird als Hepatitis mit cholestatischer Reaktionsphase bezeichnet. (Gruppe A).

3. Ikterische Hepatitis mit kurzdauernder, jedoch ausgeprägter klinischer, biochemischer und histologischer Cholestasemanifestation. Diese Form wird als Hepatitis mit cholestatischem Einschlag bezeichnet (Gruppe B).

4. Tief ikterische Hepatitis mit langanhaltender, meist schwerer klinischer, biochemischer und histologischer Cholestase. Diese Form wird als cholestatische Hepatitis bezeichnet. (Gruppe C).

Als cholestatische Verlaufsform der Hepatitis werden nur jene Erkrankungen (Gruppen B u. C) unter einer gemeinsamen Bezeichnung zusammengefasst, die nicht nur histologisch eine intrahepatische Cholestase offenbarten, sondern die auch klinisch und biochemisch ein ausgeprägtes Verschlußsyndrom entwickelten. Als cholestatische Verlaufsform werden folglich nur jene Varianten der akuten Virushepatitis verstanden, bei denen neben den klinischen, biochemischen und morphologischen Zeichen der Virushepatitis zusätzlich eine intrahepatische Cholestase unterschiedlicher Intensität und Dauer das Bild der Erkrankung prägen.

- 4.4.1. Unter 262 Fällen ikterischer Virushepatitis wurde bei 53,5 % im akuten Stadium eine intrahepatische Cholestase histologisch nachgewiesen. Bei fast der Hälfte dieser Patienten ergaben weder Klinik noch Laborwerte einen ausreichenden Hinweis auf das Vorliegen einer Galleabflußbehinderung (22 %). Im klinischen Bild, im Verlauf und in der Prognose unterscheiden sich diese Erkrankungsfälle nicht oder nur unwesentlich von den rein ikterisch verlaufenden Erkrankungen. Bei 31,5 % der Patienten wurde eine cholestatische Verlaufsform der Hepatitis beobachtet, 12,5 % gehörten zur Hepatitis mit cholestatischem Einschlag (Gruppe B) und 19 % zur cholestatischen Hepatitis (Gruppe C).
- 4.4.2. Mit zunehmendem Lebensalter steigt auch die Zahl der cholestatischen Verläufe steil an. Dementsprechend liegt das Durchschnittsalter der

Patienten der cholestatischen Verlaufsform über dem der Patienten mit rein ikterischer Hepatitis bzw. der Hepatitis mit cholestatischem Einschlag.

- 4.4.3. Im höheren Lebensalter ergibt sich für das weibliche Geschlecht eine signifikant höhere Hepatitismorbidität und als Folge davon ein Überwiegen weiblicher Patienten bei der cholestatischen Verlaufsform der Hepatitis.
- 4.4.4. Eine Beziehung zwischen epidemiologischem Typ bzw. dem Infektionsmodus der Hepatitis und dem Verlauf der Erkrankung läßt sich nicht nachweisen.
- 4.4.5. Klinisch zeichnet sich die cholestatisch verlaufende Hepatitis durch einen , häufig ausgeprägten, generalisierten Pruritus im Prodromalstadium und den häufiger zu erhebenden Befund der Splenomegalie sowie von Leberhautzeichen aus.
- 4.4.6. Das Auftreten der ausgeprägten Verschlußsymptomatik im Verlauf der Hepatitiserkrankung bedeutet regelmäßig eine schwere Belastung der Frühprognose des Patienten. Die Erkrankung verläuft ausgesprochen protrahiert und häufig kompliziert. An Komplikationen wurden vor allem Präkoma, Zerfallskoma, Aszites und eine hämorrhagische Diathese beobachtet. Entsprechend der höheren Komplikationsrate ist die Frühletalität signifikant höher als bei rein ikterischem Verlauf.
- Die Sterblichkeit ist am höchsten bei jenen Patienten, die unter der Fehldiagnose eines extrahepatischen Verschlusses einer nicht indizierten Operation unterworfen wurden. Bei 16 % der Patienten mit cholestatischer Hepatitis (Gruppe C) wurde anfänglich diese Fehldiagnose gestellt, davon wurde die Hälfte der Patienten operiert. In allen operierten Fällen kam es p.o. zu einer drastischen Verschlechterung, zwei dieser vier Patienten glitten in ein finales Zerfallskoma.
- 4.4.7. Ebenso ist die Spätprognose der cholestatischen Verlaufsformen ernster als die des Durchschnitts der Hepatitiserkrankungen.
- In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Ausheilungsquote von 72 % (nach einem 3/4 Jahr) und ein entsprechen häufigerer Übergang in chronische Verlaufsformen beobachtet.

4.4.8. Bei folgenden Laboruntersuchungen wurde ein, für die cholestatische Verlaufsform charakteristischer, pathologischer Befund erhoben:

Kälte- und Wärme- negativer Ausfall der Aldehydprobe auf Urobilinogen in 84 % der Fälle.

Anstieg des Gesamt- Bilirubinmaximums i.S. auf dreimal höhere Werte (im Vgl. zu ikterischer Hepatitis) im Mittel.

Deutlich verlangsamte Normalisierung des Serumbilirubingehaltes.

Verzögerter Abfall der Transaminasenaktivitäten zur Norm

Kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur ikterischen Hepatitis bzw. zur Hepatitis mit cholestatischem Einschlag wurde bei folgenden Laboruntersuchungen gefunden:

Eine Hypercholesterinämie über 220 mg/100 ml wurde nur bei 33 % der Patienten mit cholestatischer Verlaufsform gefunden.

Das Elektropherogramm und die Biuretprobe zeigen für die cholestatische Verlaufsform eine mäßige Dysproteinämie mit geringer Albuminverminderung und Gamma- Globulinvermehrung bei geringer Abnahme des Gesamteiweißbestandes in der akuten Phase. Eine Alpha₂- Globulinvermehrung wurde nicht beobachtet.

Eine Aktivitätssteigerung der alkalischen Phosphatase auf über 100 mU/ml findet sich bei über der Hälfte der Patienten (61,6 %) mit rein ikterischer Verlaufsform der Hepatitis. Die (sehr seltenen) extremen Aktivitätssteigerungen werden jedoch nur bei der cholestatischen Verlaufsform beobachtet.

4.4.9. Die statistische Untersuchung über die Korrelierbarkeit von Laborwerten mit morphologischen Befunden erbrachte folgendes Ergebnis:

Eine Übereinstimmung von Gesamtbilirubin (z.Z. der Punktion !) und morphologischen Cholestasezeichen besteht nicht.

Zwischen SGOT- Aktivität und dem Ausmaß morphologischer Nekrosezeichen besteht eine gesicherte Beziehung.

4.4.10. An Hand der Frühbiopsien wird nachgewiesen, daß sich die intrahepatische Cholestase fast ausnahmslos bereits im akuten Parenchymstadium der Hepatitis manifestiert und nicht eine Spät- bzw. Sekundärveränderung darstellt.

Die schwersten Cholestaseveränderungen finden sich im Biopsiematerial von Patienten mit langanhaltender Cholestase (Gruppe C).

In mehreren Fällen wurde eine Zunahme der morphologischen Cholestaseveränderungen bei Abnahme oder Verschwinden des klinischen und biochemischen Verschlußbildes beobachtet.

In Einzelfällen tritt ein rezidivierender Verlauf der Cholestase in Erscheinung, und zwar sowohl nach dem Übergang der akuten Hepatitis in die chronisch-aggressive Verlaufsform als auch nach histologischer Ausheilung der Hepatitis.

Die histologischen Zeichen der intrahepatischen Cholestase überdauern die klinischen und biochemischen Zeichen der Cholestase. In Extremfällen bestanden sie noch in der 72. bzw. 84. Woche nach dem Ausbruch der akuten Erkrankung.

Eine Erstmanifestation der intrahepatischen Cholestase in der Spätphase der Hepatitis wurde nicht gefunden.

In allen Fällen von cholestatischer Verlaufsform fanden sich in der Frühbiopsie aus den ersten 14 Tagen nach Ikterusmanifestation neben den morphologischen Zeichen der intrahepatischen Cholestase ausgeprägte entzündliche sowie degenerative Veränderungen sowie die typischen Hepatitisnekrosen. Die Differentialdiagnose gegenüber dem extrahepatischen Verschluß bereitet anhand der Frühbiopsie keine Schwierigkeiten.

Literatur:

1. ALBOT, G., A.M. JEZEQUEL et J. LUNEL:
Les episodes cholestatiques au cours des ictères par hepatitis virales.
Acta hepatosplenol. 9, 140-154, (1962).
2. ALBOT, G., C. NEZELOF and J. LUNEL:
Intrahepatic cholestasis. In: Progress in Liver Disease,
Vol. II, pgs. 26- 40.
Grune and Stratton, New York and London, 1965.
3. ASCHOFF, L.:
Die Erkrankungen der steinfreien Gallenwege. Anatomisches
Referat.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 44, 261- 289, (1932).
4. AXENFELD, H. und K. BRASS:
Klinische und biopsische Untersuchungen über den sog. "Icterus
catarrhalis".
Frankf. Z. Path. 57, 147- 236, (1942).
5. BARONE, P., G. CAROZZA and C. INFERRERA:
Bile morphology in cholestasis.
Acta hepatosplenol. 15, 389- 399, (1968).
6. BEAL, J.M.:
Diagnosis of obstructive jaundice.
Arch. Surg. (Chicago), 96, 863- 868, (1968).
7. BEDNAR, B. und O. SOUSEK:
Subakutni virus hepatitis.
CS. Pat. 1, 175-183, (1965).
8. BERTRAND, L., T.B. REYNOLDS, et H. MICHEL:
La nécrose hyaline sclérosante du foie alcoolique. (Entité
anato- clinique et hemodynamique. Son potentiel cirrhogene).
Press. med. 74, 2837- 2842, (1966).
9. BIANCHI, L.:
Punktat- Morphologie und Differentialdiagnose der Hepatitis.
H. Huber, Bern und Stuttgart, 1967.
10. BIANCHI, L. und J. MOPPERT:
Zur histologischen Differentialdiagnose der Cholestase am
Leberpunktat.
T. Gastro- ent., 11, 485- 495, (1968).
11. BIAVA, C.:
Studies on cholestasis. The fine structure and morphogenesis
of hepatocellular and canalicular bile pigment.
Lab. invest. 13, 1099- 1123, (1965).

12. BILLING, B.H.:
Some recent advances in bile pigment metabolism in relation to jaundice.
Acta hepatosplenol., 13, 129- 137, (1966).
13. BJOERNEBOE, M., P. IVERSEN and K. TRAUTNER:
Obstructive jaundice with negative findings at operation.
Acta med. Scand., 141, 249- 255, (1952).
14. BRAUER, R.W.:
Mechanism of bile secretion.
J.A.M.A., 169, 1462- 1466, (1959).
15. BURBANK, F.:
A computer- diagnostic system for the diagnosis of prolonged undifferentiating liver disease.
Amer. J. Med., 46, 401- 415, (1969).
16. BYCHKOVA, V.J.:
Kliniko- laboratornje ocebennosti cholangiolitetscheskich variantov epidemitscheskogo gepatita.
Sovet. Med., 30, 43- 47, (1967).
17. CAROLI, J., A. PARAF et S. ZERVOYANNIS:
Forme cholestatique pure des hepatites icterigenes.
Rev. med. Suisse, 73, 929- 963, (1953).
18. CORNELIUS, C., I.M. ARIAS and B.J. OSBURN:
Hepatic pigmentation with photosensitivity: A syndrome in corriedale sheep resembling DUBIN- JOHNSON syndrome in man.
J. Amer. vet. med. Assn., 146, 709- 713, (1965).
19. DE GROOTE, J., V. DESMET, P. GEDIGK, G. KORB, H. POPPER, H. POULSEN, P.J. SCHEUER, M. SCHMID, H. THALER, E. UEHLINGER und W. WEPLER:
Systematik der chronischen Hepatitis.
Dtsch. Med. Wschr., 93, 2101- 2102, (1968).
20. DE RITIS, F., G. GIUSTI, M. PIAZZA, F. PICCININO, G. DA VILLA e G. MANZILLO:
Studio clinico- statistico sulla evoluzione della epatite virale in 272 soggetti osservati sin dalla fase acuta della malattia e, su 150 soggetti controllati a distanza di 1- 5 anni dall' episodio acuto di epatite.
Minerva Med., 60, 113- 127, (1969).
21. DIBLE, J.H., J. Mc MICHAEL and S.P.V. SHERLOCK:
Pathology of acute hepatitis.
Lancet, 1943/2, 402- 408.

22. DÖLLE, W. und G.A. MARTINI:
Gelbsucht mit Verschlusssyndrom bei Virushepatitis, Arzneimittelschäden, in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen.
Acta hepatosplenol., 6, 138- 155, und 225- 247, (1959).
23. DÖLLE, W. und G.A. MARTINI:
Zusammenstellung von Arzneimitteln, die Leberschädigung mit und ohne Gelbsucht verursachen können.
Acta hepatosplenol., 9, 74- 85, (1962).
24. DÖLLE, W. und G.A. MARTINI:
Zusammenstellung von Arzneimitteln, die Leberschädigung mit und ohne Gelbsucht verursachen können. (Fortsetzung).
Acta hepatosplenol., 11, 355- 367, (1965).
25. DOMBROWSKI, H. und G.A. MARTINI:
Klinische Verlaufsformen der akuten Virushepatitis (Hepatitis epidemica und Inokulationshepatitis).
Acta hepatol. (Hamburg), 5, 28- 67, (1957).
26. DUBIN, I.N.:
Cholestatic hepatitis (Primary Pericholangitis, Cholangiolitic hepatitis).
Bull. N.Y. Acad. Med., 32, 396- 401, (1956).
27. DUBIN, I.N.:
Intrahepatic bile stasis in acute, nonfatal viral hepatitis; it's incidence, pathogenesis and correlation with jaundice.
Gastroenterology, 36, 645- 660, (1959).
28. DUBIN, I.N., B.H. SULLIVAN Jr., P.C. LE GOLVAN and L.C. MURPHY:
The cholestatic form of viral hepatitis. Experiences with viral hepatitis at Brooke Army Hospital during the years 1951 to 1953.
Amer. J. Med., 29, 55- 72, (1960).
29. EDMONDSON, H.A., R.L. PETERS, T.B. REYNOLDS and O.T. KUZMA:
Sclerosing hyaline necrosis of the liver in chronic alcoholic. (A recognizable clinical syndrome).
Ann. intern. Med., 59, 646- 673, (1963).
30. EISENBURG, J.:
Klinische Erscheinungsformen, Verlaufsmöglichkeiten und Folgezustände der Virushepatitis.
Fortschr. Med., 81, 309- 313, (1963).
31. EISENBURG, J.:
Pathogenese und Klinik der Hyperbilirubinämie.
Fortschr. Med., 87, 441- 448, (1969).

32. EISENBURG, J. und A. CHRISTOFORIS:
Untersuchungen zum Krankheitsverlauf der akuten Virushepatitis.
Fortschr. Med., 89, 317- 327, (1971).
33. EISENBURG, J.:
Indikatorische Fragen zur Kortikosteroidbehandlung bei Leber-
erkrankungen.
In: Aktuelle therapeutische und diagnostische Probleme bei
internen Erkrankungen. Schriftenreihe der Bayer. Landesärzte-
kammer, 17, 158- 169, (1968).
34. EISENBURG, J.:
Ikterus während der Schwangerschaft.
Munch. med. Wschr., 48, 1609- 1618, (1971).
35. ELIAKIM, M. and M. RACHMILEWITZ:
Cholangiolitic manifestations in virus hepatitis.
Gastroenterology, 31, 369- 383, (1957).
36. ENRIQUEZ, L., A. OLMO y F. CONTRERAS:
Hepatitis colangiolitica. (Estudio anatomoclinico sobre 23
casos).
Rev. clin. esp., 112, 65- 70, (1969).
37. EPPINGER, H.:
Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus.
In: Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten,
Hgb. KRAUS und BRUGSCH, Band IV, Teil 3, S. 96- 340.
Urban und Schwarzenberg, Berlin, 1923.
38. EPPINGER, H.:
Die Leberkrankheiten. Allgemeine und spezielle Pathologie und
Therapie der Leber. S. 271- 275 und 285- 292.
J. Springer, Wien, 1937.
39. ERB, W. und W. SIEDE:
Die rezidivierend- cholestatische Verlaufsform der chronisch-
aggressiven Hepatitis.
Dtsch. Med. Wschr., 94, 1145- 1150, (1969).
40. EWERS, H.R., J. FISCHER und G. BRITTINGER:
Zur Frage der Spätschäden an der Leber nach Hepatitis infectiosa.
Dtsch. Med. Wschr., 95, 2266- 2271, (1970).
41. FENSTER, L.F.:
Viral hepatitis in elderly. An analysis of 23 patients over
65 years of age.
Gastroenterology, 49, 262- 271, (1965).
42. FLINDT, N.:
Bemærkninger med Hensyn til den saakaldte katarrhalske
Ikterus's Aetiologi og Genese.
Bibliothek f. Laeger, 32, 420- 452, (1890).

43. FRANCIOSI, A., A. ACAMPA e A. RUSSO SPENA:
La fosfatasi alcalina e la reazione MAC LAGAN nella diagnosi differenziale tra l'epatite virale e gli itteri colostatici non infettivi.
Minerva Med., 61, 1918-1922, (1970).
44. FRANCK, E. und H.J. WEISE:
Beitrag zum Problem der cholestatischen Hepatitis.
Z. Ges. inn. Med., 11, 569- 571, (1956).
45. FRANKEN, F.H., D. AMELUNG, P. GARKE, D. POHLE, H. LIEBERMEISTER und F.J. DEUPMANN:
Katamnestische Untersuchungen zum Problem der posthepatitischen Leberzirrhose.
Dtsch. Med. Wschr., 91, 1753- 1760, (1966).
46. FRANKEN, F.H.:
Nachuntersuchungen über die Prognose der Virushepatitis.
Med. Klin., 65, 175- 177, (1970).
47. FRICK, P.G. und J.R. SCHMID:
Das hämolytische Syndrom bei der akuten und chronischen Hepatitis.
Klin. Wschr., 43, 305- 309, (1965).
48. FROSCHE, B. und H. WAGNER:
Konjugierte Gallensäuren bei akuter Virushepatitis.
Dtsch. Med. Wschr., 93, 1754- 1760, (1968).
49. GALL, E.A. and H. BRAUNSTEIN:
Hepatitis with manifestations simulating bile duct obstruction. (So- called "Cholangiolitic Hepatitis").
Amer. J. clin. Path., 25, 1113- 1127, (1955).
50. GIOANNINI, P., C.A. BOGGIANO e G. SCALISE:
Relievi statistici sui reperti clinici, funzionali e histopathologici in forme anatomo- cliniche diverse di epatite virale.
Atti Acad. dei fisiocr. Siena, 16, 181- 201, (1967).
51. GMYREK, D., D. KRANZ, P. KLEMM und W. KUNZ:
Quantitative Beziehungen zwischen serochemischen und histologischen Befunden bei Hepatitis infectiosa.
Dtsch. Med. Wschr., 94, 432- 438, (1969).
52. GOLDBERG, D.M. and E.B. HENDRY:
Familial form of benign idiopathic recurrent cholestasis.
Arch. intern. Med., 120, 556- 564, (1967).

53. GRADY, G.F., T.C. CHALMERS and the BOSTON inter- hospital liver group:
Viral hepatitis in a group of Boston- hospitals.
New. Engl. J. Med., 272, 657- 661, (1965).
54. GROS, H.:
Zur Frage der cholostatischen Form der Hepatitis.
Acta hepat. (Hamburg), 3, 173- 178, (1955).
55. GROS, H.:
Ikterus durch intrahepatische Cholestase.
Med. Klin., 50, 1895- 1898, (1955).
56. HANSER, F.M. and A.B. GUTMAN:
Postarsphenamine jaundice.
J.A.M.A., 115, 263- 271, (1940).
57. HOFBAUER, F.W.:
Clinical aspects of jaundice resulting from intrahepatic obstruction.
J.A.M.A., 169, 1453- 1461, (1959).
58. HOFMAN, A.F.:
Detergent properties of bile salts: correlation with physiologic function.
Ann. Rev. Med., 18, 333- 376, (1967).
59. JAVITT, N.B.:
Cholestasis in rats induced by taurolithocholate.
Nature (London), 210, 1262- 1263, (1966).
60. JAVITT, N.B., and I.M. ARIAS:
Intrahepatic cholestasis: A functional approach to pathogenesis.
Gastroenterology, 53, 171- 175, (1967).
61. JAVITT, N.B.:
Bile salt regulation of hepatic excretory function.
Gastroenterology, 56, 622- 625, (1969).
62. JEZEQUEL, A.M. et G. ALBOT:
Les modifications de l'ultrastructure du foie au cours des ictères par hépatite virale et la pathogénie de l'ictère par hépatite.
II. Formes prolongées simples ou compliquées d'épisodes cholestatiques.
Sem. Hôp. Paris, 38, 550- 567, (1962).
63. JERZEK, P. und J. TOVAREK:
Serumfermente bei cholangiolitischer Form der Hepatitis.
Z. Ges. Inn. Med., 21, 111- 113, (1969).

64. JOHNSON, H.C.Jr. and J.P. DOENGES:
Intrahepatic obstructive jaundice (primary cholestasis), a clinico- pathologic syndrome of varied etiology: A review with observations of the use of corticotropin as a diagnostic tool. *Ann. intern. Med.*, 44, 589- 616, (1956).
65. KAHRS, T.:
Diagnosis and treatment of primary intrahepatic cholestasis. *Lancet*, 1956/2, 1286- 1287.
66. KALK, H.:
Hepatitis und posthepatitische Leberkrankheiten.
63. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.*, 177- 212, (1957).
67. KALK, H.:
Cholangitis, cholestatische Hepatose, Hepatitis mit cholestatischem Einschlag, biliäre Zirrhose.
Regensburg Jb. ärztl. Fortbild., 11, 81- 88, (1963).
68. KÜHN, H.A.:
Die formale Genese der Hepatitis epidemica, nach Untersuchungen an Leberpunktaten.
Beitr. path. Anat., 109, 589- 649, (1947).
69. KÜHN, H.A.:
Cholestatische Hepatose- cholestatische Hepatitis.
Zum Problem des "intrahepatischen Verschlussikterus".
Acta hepatosplenol., 7, 129- 141, (1960).
70. KÜHN, H.A.:
Über die Pathogenese des Ikterus, mit besonderer Berücksichtigung des Ikterus durch intrahepatische Cholestase.
Med. Klin., 702- 706, (1963).
71. LEAVI, F.:
Neue Möglichkeiten zur Differenzierung der akuten intra- und extrahepatischen Cholestase.
ZBL Chir., 93, 1465- 1473, (1968).
72. LICHTMANN, S.S.:
Diseases of the liver, gallbladder and bile ducts.
Lea and Febiger, Philadelphia, 2 nd. ed. 1949.
73. LINDNER, H.:
Die Leberpunktion beim Ikterus.
"Ikterus", Hgb. K. BECK, Schattauer, Stuttgart New York, 1968, S. 345- 347.
74. LINDNER, H.:
Zur Differentialdiagnose des Cholestasesyndroms.
Dtsch. Med. Wschr., 95, 1526- 1529, (1970).

75. LIPSCHUTZ, E.W. and D. CAPSON:
"Cholangiolitic hepatitis", with special reference to it's
pathophysiological concept, diagnosis and therapy.
Ann. intern. Med., 43, 1037- 1047, (1955).
76. MAINZER, K., K. HUPE und K.H. MEYER ZUM BÜSCHENFELDE:
Operative Ergebnisse bei intrahepatischen Cholestasen.
Dtsch. Med. Wschr., 89, 30- 36, (1964).
77. MALLORY, T.B.:
The pathology of epidemic hepatitis.
J.A.M.A., 134, 655- 662, (1947).
78. MANCKE, R., W. SIEDE und W. GÄRTNER:
Beobachtung einer Gelbsuchtepidemie im sächsischen Erzgebirge.
Zugleich ein Beitrag zur Frage der Hepatitis epidemica.
Dtsch. Z. Verdau. u. Stoffwechselkr., 3, 190- 206, (1940).
79. MANCKE, R. und W. SIEDE:
Die Differentialdiagnose des Icterus catarrhalis und der
Hepatitis epidemica. (Der Formenkreis des sog. Icterus
catarrhalis).
Munch. med. Wschr., 89, 923- 927, (1942).
80. MARKOFF, N.:
Corticosteroide bei Cholestase.
Schweiz. Med. Wschr., 94, 507- 510, (1964).
81. MARTINI, G.A.:
Hepatitis und Schwangerschaft.
Schweiz. Z. Path. Bakt., 16, 475- 482, (1953).
82. MARTINI, G.A. und W. DÖLLE:
Gelbsucht mit Verschlusssyndrom aus nichtmechanischer Ursache.
("Cholangiolitische Hepatitis", intrahepatische Cholestase
nach Arzneimitteln).
Klin. Wschr., 36, 272- 280, (1958).
83. MARTINI, G.A., G. STROHMEYER und D. DÖLLE:
Was ist gesichert in der Therapie von Leberkranken?
Internist, 10, 456- 464, (1969).
84. MERKER, H.J. und K. KÜRTKE:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an menschlichen
Lebern bei Virushepatitis.
"Ikterus", Hgb. K. BECK, Schattauer, Stuttgart- New York,
1968, S. 131- 142.

85. MIWA, S.:
Panel discussion: Intrahepatic cholestasis.
In: Aktuelle Probleme der Erkrankungen der Leber, 2. Weltkongress für Gastroenterologie, München 1962, Vol. III, Karger, Basel- New York, 1963, S. 145.
86. MORROW, R.H., H.F. SMETANA, F.T. SAI and J.H. EDGCOMB:
Unusual features of viral hepatitis in Accra, Ghana.
Ann. intern. Med., 68, 1250- 1264, (1968).
87. MULLET- GUY, P.:
Perihepatic artery neurectomy in the treatment of prolonged forms and late complications of infectious hepatitis.
Proc. Int. Congress of Gastroenterology Leyden 1960, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam- London- New York, 1961, S. 337.
88. NAUNYN, B.:
Über Ikterus und seine Beziehungen zu den Cholangien (Erkrankungen der Gallenwege).
Mitt. Grenzgeb. Med. Chir., 31, 537- 600, (1918).
89. NIUTTA, R., G. ELIFANI, M. PATERNO e A. URCIUOLI:
Considerazioni clinico- terapeutiche su 273 casi di epatite acuta virale.
Minerva Med., 62, 600 - 605, (1971).
90. NOEL, R., J. CAROLI et A. PARAF:
Ictère prolongé au cours d'une hépatite ictérigène. Rôle de la cholangiolose thrombosante.
Sem. des Hôp. Paris, 22, 1973- 1978, (1943).
91. PATON, A.:
Jaundice.
Brit. Med. J., 1, 164- 166, (1968).
92. PAVEL, I. und S. CIMPEANU:
Der Ikterus durch intrahepatische Cholestase.
MUnch. med. Wschr., 105, 41- 49, (1963).
93. POPPER, H. and P.B. SZANTO:
Intrahepatic cholestasis.
Gastroenterology, 31, 638- 700, (1956).
94. POPPER, H. and F. SCHAFFNER:
Pathology of jaundice resulting from intrahepatic cholestasis.
J.A.M.A., 169, 1447- 1453, (1959).

95. POPPER, H. and F. SCHAFFNER:
Drug-induced hepatic injury.
Ann. intern. Med., 51, 1230- 1252, (1959).
96. POPPER, H. and F. SCHAFFNER:
Fine structural changes of the liver.
Ann. intern. Med., 59, 674- 691, (1963).
97. POPPER, H.:
Morphologic aspects of cholestasis.
7e. Congres International de l'Association des Sociétés
Nationales Européennes et Méditerranéennes de Gastro-
Enterologie, Vol I., Imprimerie des Sciences, Brüssel,
1964, S. 289- 294.
98. POPPER, H., E. RUBIN, D. GARDIOL, F. SCHAFFNER and F. PARONETTO:
Drug- induces liver disease. A penalty for progress.
Arch. intern. Med. 115, 123- 136, (1965).
99. POPPER, H.:
Cholestasis.
Ann. Rev. Med., 19, 39- 56, (1968).
100. POPPER, H.:
Intrahepatische Cholestase.
In: Aktuelle Hepatologie, Hgb. H.A. KÜHN und H. LIER,
Thieme, Stuttgart, 1969, S. 1-12.
101. REY, A., L.O. BRAIER, E. CHATTAS y J. CHODOS:
Las hepatitis operadas por error.
Prensa med. Argent., 53, 1561-1565, (1966).
102. RÖSSLE, R.:
Die cholangiolitische Zirrhose.
In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und
Histologie, Hgb. F. HENKE und O. LUBARSCH, Vol. V,
Julius Springer, Berlin, 1930, S. 448- 452.
103. ROHOLM, K. and P. IVERSON:
Changes in the liver in acute epidemic hepatitis (catarrhal
jaundice) based on 38 aspiration biopsies.
Acta path. et microbiol. Scand., 16, 427- 442, (1939).
104. ROZANOVA, L.B., M.E. SEMENDYAEVA, T.M. GUSEVA, G.V. LAPKINA
i B.K. BEZPROZVANNY:
O tridnostjach diagnostiki cholestatitscheskogo gepatita.
Sovet. Med., 31, 31- 37, (1968).

105. ROZEN, P., R.J. KORN and H.J. ZIMMERMAN:
Computer analysis of liver function tests and their inter-
relationships in 347 cases of viral hepatitis.
Isr. J. Med. Sci., 6, 67- 79, (1970).
106. SCHAFFNER, F. and H. POPPER:
Morphologic studies of cholestasis.
Gastroenterology, 37, 565- 573, (1959).
107. SCHAFFNER, F. and H. POPPER:
Morphologic studies in neonatal cholestasis with emphasis on
giant cells.
Ann. N.Y. Acad. Med., 111, 358- 372, (1963).
108. SCHAFFNER, F.:
Morphologic studies on bile secretion.
Amer. J. dig. dis., 10, 99- 115, (1965).
109. SCHAFFNER, F. and H. SASAKI:
Ultrastructural studies on drug- induced cholestasis.
Rev. int. Hepat., 15, 461- 474, (1965).
110. SCHAFFNER, F.:
Ultrastructure of liver in intrahepatic and extrahepatic
cholestasis.
In: "Ikterus", Hgb. H. BECK, Schattauer, Stuttgart- New York,
1968, S. 143- 149.
111. SCHAFFNER, F. and H. POPPER:
Cholestasis is the result of hypoactive hypertrophic smooth
endoplasmic reticulum in the hepatocyte.
Lancet, 1969/ 7616, 355- 359.
112. SCHAFFNER, F.:
The structural basis of altered hepatic function in viral
hepatitis.
Am. J. Med., 49, 658- 669, (1970).
113. SCHAFFNER, F., P.G. BACCHIN, F. HUTTERER, H.H. SCHARNBECK,
L.L. SARKOZI, H. DENK and H. POPPER:
Mechanism of cholestasis.
Gastroenterology, 60, 888- 897, (1971).
114. SCHAFFNER, F.:
Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Virus-
hepatitis beim Menschen.
In: Die akute Hepatitis, Hgb. L. WANNAGAT, Thieme, Stuttgart,
1971, S. 61- 69.
115. SCHMIDT, M. und J. EISENBURG:
Ikterus- Diagnostik mit Isotopen.
Fortschr. Med., 87, 452- 454, (1969).

116. SCHMIDT, M., J. EISENBURG und W. STICH:
Die ^{14}C - Bilirubin Clearance bei der Virushepatitis (Hepatitis epidemica und Serumhepatitis) des Menschen.
Fortschr. Med., 89, 342- 345, (1971).
117. SCHMID, M., M.L. HEFTI, R. GATTIKER, H.J. KISTLER and A. SENNING:
Benign postoperative intrahepatic cholestasis.
New Engl. J. Med., 272, 545- 550, (1965).
118. SCHNEIDERBAUR, A. und E. LHOTKA:
Zur Cholestase.
Wien. Med. Wschr., 113, 796- 802, (1963).
119. SEIFERT, E:
Verlaufsbeobachtungen bei akuter Virushepatitis.
Wien. klin. Wschr., 78, 736- 739, (1966).
120. SELMAIER, H., E. WILDHIRT und U. JUNGE:
Nachuntersuchungen über die Prognose der Virushepatitis.
Med. Klin., 64, 103- 112, (1969).
121. SEMMLER, H. und W. WITTMANN:
Bedeutung der Cholestase für Therapie und Prognose der Hepatitis infectiosa.
Dtsch. Gesundh., 23, 2127- 2130, (1968).
122. SHALDON, S. and S. SHERLOCK:
Virus hepatitis with features of prolonged bile retention.
Brit. Med. J., 2, 734- 738, (1957).
123. SHERLOCK, S.:
Biochemical investigations in liver disease: Some correlations with hepatic histology.
J. Path. Bact., 58, 523- 544, (1946).
124. SHERLOCK, S.:
Biochemical aspects of acute hepatitis.
Schweiz. Z. Path. Bakt., 16, 462- 463, (1953).
125. SHERLOCK, S.:
Krankheiten der Leber und der Gallenwege.
Übers. v. J. EISENBURG, Orig. Titel: Diseases of the liver and system.
Lehmann, München, 3. Aufl. 1965, S. 308- 347.
126. SHERLOCK, S.:
Biliary secretory failure in man. The problem of cholestasis.
Ann. intern. Med., 65, 397- 407, (1966).
127. SIEDE, W.:
Klinik der akuten Hepatitis.
In: Die akute Hepatitis, Hgb. L. WANNAGAT, Thieme, Stuttgart, 1971, S. 89- 99.

128. SMETANA, H.F.:
The histopathology of acute, nonfatal hepatitis.
Bull. N.Y. Acad. Med., 28, 482- 487, (1952).
129. SMETANA, H.F.:
Pathology of hepatitis.
In: Diseases of the liver, ed. by L. SCHIFF, J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1956, S. 258- 301.
130. SMETANA, H.F.:
Pathologic anatomy of early stages of viral hepatitis.
In: Hepatitis frontiers, ed. by F.W. HARTMANN, G.A. LO GRIPPO, J.G. MATEER and J. BARRON, Little, Brown and Co., Boston, 1957, S. 77- 111.
131. SOLEM, J. H.:
The value of ACTH administration in the differential diagnosis of jaundice.
Gastroenterologia (Basel), 87, 23- 29, (1957).
132. SOTGIU, G., E. PISI et G. CAVALLI:
Quelques données sur les bases morphologiques des cholestases intrahépatiques aiguës et chroniques.
Arch. Franc. mal. appar. dig., 56, 397- 407, (1967).
133. SOTGIU, G., C. CAVALLI und F.B. BIANCHI:
Beitrag zur Kenntnis der akuten und chronischen intra-hepatischen Cholestase und der Entstehung des Ikterus.
Schweiz. Med. Wschr., 34, 1095- 1102, (1967).
134. SPELLBERG, M.A.:
Intrahepatic cholestasis vs. posthepatic jaundice: Methods of diagnosis.
Med. clin. North. Amer., 48, 53- 65, (1965).
135. SPERBER, I.:
Secretion of organic anions in the formation of urine and bile.
Pharmacol. Rev., 11, 109- 134, (1959).
136. STEIGMANN, F. and H. POPPER:
Intrahepatic obstructive jaundice.
Gastroenterology, 1, 645- 654, (1943).
137. STEIGMANN, F., K.A. MEYER and H. POPPER:
Severe interference with bile flow in primary hepatitis.
Its significance in the differential diagnosis of jaundice.
Arch. Surg. (Chicago), 59, 101- 113, (1949).

138. STEINER, J. W., A.M. JEZEQUEL, M.J. PHILLIPS, K. MIYAI and K. ARAKAWA:
Some aspects of the ultrastructural pathology of the liver.
In: Progress in liver disease, ed. by. H. POPPER and F. SCHAFFNER, Vol. II, cp. XXI, Grune and Stratton, New York, 1965, S. 303- 372.
139. STOCK, F.E.:
Oriental cholangiohepatitis.
Proc. Roy. Soc. Med., 61, 223- 224, (1968).
140. SUMMERSKILL, W.H.J. and J.M. WALSH:
Benign recurrent intrahepatic "obstructive" jaundice.
Lancet, 1959/2, 686- 690.
141. TAKAHASHI, T. and T. HAYAMA:
Pathogenesis of so- called intrahepatic cholestasis based on a three- dimensional analysis of the cholangiolar system.
Tohoku J. Exp. Med., 91, 149- 176, (1967).
142. TANIKAWA, K.:
Electron microscopic observation of cholestasis in viral hepatitis with special attention to the mechanism of jaundice.
In: Aktuelle Probleme der Erkrankungen der Leber, 2. Weltkongress für Gastroenterologie, München 1962, Vol. III, Karger, Basel- New York, 1963, S. 189- 191.
143. TEICHMANN, W. und G. SCHRÖDER:
Katamnestische Untersuchungen nach Virushepatitis.
Z. Ges. Inn. Med. 24., 749- 752, (1969).
144. TEODORI, U., P. GENTILINI and C. SURRENTI:
Electron microscopic observations of some forms of viral hepatitis. Contribution to the understanding of the morphological evolution and pathogenetic mechanism of jaundice.
Gastroenterologia (Basel), 108, 105- 120, (1967).
145. THALER, H.:
Zur histologie der Virushepatitis.
Schweiz. Z. Path. Bakt., 16, 129- 155, (1953).
146. THALER, H.:
Über atypische Verlaufsformen der Virushepatitis und ihr histologisches Bild.
Acta hepat. (Hamburg), 3, 299- 305, (1955).
147. THALER, H., L. BENDA and E. RISSEL:
Histologic changes in viral hepatitis studied by liver biopsy.
Gastroenterology, 33, 209- 224, (1957).

148. THALER, H.:
Über cholestatische und cholangiolitische Varianten der Virus-hepatitis.
Wien. klin. Wschr., 74, 326- 329, (1962).
149. THALER, H.:
Leberbiopsie. Ein klinischer Atlas zur Histopathologie.
Springer, Berlin- Heidelberg- New York, 1969, S. 67- 69.
150. THALER, H.:
Die intrahepatische Cholestase- ein differentialdiagnostisch wichtiges Krankheitsbild.
Intern. Prax., 9, 257- 267, (1969).
151. THALER, H.:
Die Behandlung der cholestatischen Hepatose.
Dtsch. Med. Wschr., 95, 1654- 1656, (1970).
152. TYGSTROP, N.:
Intermittent, possibly familial intrahepatic cholestatic jaundice.
Lancet, 1960/1, 1171- 1172.
153. VIRCHOW, R.:
Über das Vorkommen und den Nachweis des hepatogenen, insbesondere des katarrhalischen Icterus.
Virchow's Arch. f. path. Anat., 32, 117- 125, (1865).
154. WAITZKIN, L.:
Probable hepatic allergy to chlorpromazine and deliberate desensitization.
Ann. intern. Med., 53, 116- 146, (1960).
155. WATSON, C.J. and F.W. HOFFBAUER:
The problem of prolonged hepatitis with particular reference to the cholangiolitic type and the development cholangiolitic cirrhosis of the liver.
Ann. intern. Med., 25, 195- 227, (1946).
156. WEINBREN, K.:
The histological features in liver biopsy material in cases of hepatitis.
Schweiz. Path. Bakt., 16, 382- 388, (1953).
157. WEWELKA, F.G.:
Panel Discussion: Intrahepatic cholestasis.
In: Aktuelle Probleme der Erkrankungen der Leber, 2. Weltkongress für Gastroenterologie, München 1962, Vol. III, Karger, Basel- New York, 1963, S. 147.

158. WILDHIRT, E.:

Leberdegeneration und chronische Hepatitis.
Acta hepatosplenol., 2, 245- 252, (1962).

159. WILDHIRT, E.:

Cholestatischer Ikterus.
Erg. Inn. Med., 24, 80- 109, (1966).

160. ZAKI, F.G.:

Ultrastructure of hepatic cholestasis.
Medicine, 45, 537- 545, (1967).

Lebenslauf

Geboren: 1.2.1941 in Wörlitz bei Dessau

Eltern: Dr.jur. Hans-Joachim Spaleck
Dr.med. Hildegard Spaleck, geb. Deckert

Volksschule: 1947 - 1952 Grundschule Wörlitz
1951/52 Übersiedlung der Eltern in die BRD

Gymnasium: 1952 Humanistisches Maxgymnasium, München
1952/53 Altes Gymnasium, Regensburg
1953-1961 Humanistisches Gymnasium, Ingolstadt
Juli 1961 Reifeprüfung

Studium: 1961 -1963 Studium der Jurisprudenz an den
Universitäten München und Berlin (FU)
1963 -1964 Studium der Medizin an der
FU Berlin
1964 -1969 Studium der Medizin an der
Universität München
Sommersemester 1966: Ärztliche Vorprüfung
2. Februar 1970 : Abschluß der ärztlichen Prüfung

Bisherige
Tätigkeiten: 1.4.-30.4.1970 Medizinalassistent an der 1. Medi-
zinischen Klinik der Universität München
1.7.-31.12.1970 Medizinalassistent an der Chirur-
gischen Klinik der Universität München, Abteilung
für Anästhesiologie
15.1.-30.9.1971 Medizinalassistent an der 1. Medi-
zinischen Klinik der Universität München
Seit 1.1.1972 Assistent an der Augenklinik der
Universität München

